

N° D'ORDRE
68

THESES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

Beverly DOUGLAS

Medical Fellow in Surgery

The national Research Council U. S. A.

1^{re} THÈSE

PROTECTION EXERCÉE PAR L'ADRÉNALINE SUR L'ORGANISME
DANS LES INTOXICATIONS ET INFECTIONS
ACTION DES VASO-CONSTRICTEURS ET DILATATEURS SUR L'ABSORPTION

2^{me} THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

soutenues le 2 Avril 1925 devant la Commission d'Examen

MM. COUVREUR . . .	<i>Président</i>
BEAUVERIE . . .	} <i>Examineurs</i>
ROMAN	
DOYON	



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

—
1925

**PROTECTION EXERCÉE PAR L'ADRÉNALINE SUR L'ORGANISME
DANS LES INTOXICATIONS ET INFECTIONS**

**ACTION DES VASO-CONSTRICTEURS ET DILATATEURS
SUR L'ABSORPTION**

N° D'ORDRE

68

THESES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

Beverly DOUGLAS

Medical Fellow in Surgery

The national Research Council U. S. A.

1^{re} THÈSE

PROTECTION EXERCÉE PAR L'ADRÉNALINE SUR L'ORGANISME

DANS LES INTOXICATIONS ET INFECTIONS

ACTION DES VASO-CONSTRICTEURS ET DILATATEURS SUR L'ABSORPTION

2^{me} THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

soutenues le 2 Avril 1925 devant la Commission d'Examen



MM. COUVREUR . .	<i>Président</i>
BEAUVIERE . .	} <i>Examineurs</i>
ROMAN	
DOYON	



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

UNIVERSITÉ DE LYON - FACULTÉ DES SCIENCES

Doyen

M. DEPÉRET, * O., * I., ✕, Membre de l'Institut.

Assesseurs

M. KÖHLER, * O., * I., ✕.

Professeurs honoraires

MM. VESSIOT, * I. — R. DUBOIS, *, * I., ✕. — GÉRARD * O., * I.
RIGOLLOT, *, * I.

Professeurs titulaires

MM. GOUY, * O., * I., Membre de l'Institut, Professeur de *Physique*.
DEPÉRET, * O., * I., ✕, Membre de l'Institut, Professeur de *Géologie*.
KÖHLER, * O., * I., ✕, Professeur de *Zoologie*.
OFFRET, *, * I., ✕, Professeur de *Minéralogie théorique et appliquée*.
LE VAVASSEUR, *, * I., Professeur de *Calcul différentiel et intégral*.
DULAC, *, * I., Professeur de *Mathématiques pures*.
MASCART, *, * I., ✕, *Astronomie physique*.
GRIGNARD, * O., * I., ✕, Correspondant de l'Institut, Professeur de
Chimie organique.
SIRE, * A., *Mécanique rationnelle et appliquée*.
COUVREUR, *, * I., Professeur de *Physiologie générale et comparée*.
MEUNIER, * O., I., Professeur de *Chimie industrielle*.
COUTURIER, * I., ✕, Professeur de *Chimie appliquée*.
BEAUVÉRIE, *, * I., Professeur de *Botanique*.
BEAUVÉRIE, *, * I., ✕, Professeur de *Botanique*.

Professeurs titulaires (sans chaire)

MM. VAUTIER, * I., *Physique*.
VANÉY, *, * I., *Zoologie*.
THOVERT, *, * I., ✕, *Physique*.
LOCQUIN, *, * I., *Chimie générale*.

Maîtres de conférences et Chargés de cours complémentaires

MM. RAY, * I., *Botanique*.
JOB, *Chimie physique*.
PIERRON, * I., *Chimie appliquée*.
RICHE, * I., *Géologie*.
BONNET, * I., *Zoologie appliquée et Zootechnie*.
ROMAN (F.), * I., *Géologie agricole*.
CHIFFLOT, * I., ✕, *Botanique*.
MAYET, *, * I., *Anthropologie*.
PELOSSE, * A., *Sériciculture*.
CLÉMENT, * I., ✕, *Physiologie*.
DONCIEUX, * I., *P. C. N. S.*
SEYEWETZ, * I., *Matières colorantes*.

Secrétaire

M. CLÈRE, * I.

A MĀ MÈRE

A MA FEMME

*Mes expériences ont été faites à Lyon
dans le Laboratoire de Physiologie de
la Faculté de Médecine. Je remercie infi-
niment et affectueusement M. DOYON
de l'aimable hospitalité qu'il a bien
voulu m'accorder.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

TABLE DES MATIÈRES

I. But du travail	13
II. Sens général des résultats	14
III. Point de départ de mes expériences.....	15
 CHAPITRE PREMIER. — <i>Preliminaires</i>	 17
I. Vaso-moteurs	17
II. Poisons vaso-moteurs	21
III. Voies d'absorption	26
 CHAPITRE II. — <i>Rôle protecteur de l'adrénaline</i>	 27
Syncope adrénalino-chloroformique	27
Protection exercée par une injection préalable d'adré- naline	27
I. Fait nouveau	27
II. Dangers du chloroforme.	28
Expériences	30

CHAPITRE III. — <i>Rôle protecteur de l'adrénaline</i>	33
A. Conditions expérimentales	33
B. Absorption des alcaloïdes	34
I. Résultats généraux	34
II. Concentrations nécessaires des solutions.....	36
III. Doses répétées. Persistance des effets.....	36
Expériences	37
C. Absorption des venins	45
Application préalable et tardive d'adrénaline....	45
Expériences	45
D. Absorption des toxines	52
Fixation de la toxine tétanique.....	52
Préservation par l'adrénaline.....	52
E. Absorption des matières colorantes.....	56
CHAPITRE IV. — <i>Rôle protecteur de l'adrénaline</i>	65
Influence de l'adrénaline sur l'absorption par les muqueuses	65
A. Par la langue.....	66
Expériences	66
B. Par l'estomac, l'intestin	68
Expériences	69
CHAPITRE V. — <i>Rôle protecteur de l'adrénaline</i>	81
Absorption par les séreuses et les enveloppes de la moelle	81
Expériences	82
CHAPITRE VI. — <i>Rôle protecteur de l'adrénaline</i>	87
Son emploi dans les brûlures. Préservation des acci- dents d'intoxication, Guérison rapide.	87

I. Observations cliniques	87
II. Modifications vaso-motrices provoquées par les brûlures et traitement local par l'adrénaline...	88
Expériences	89
III. Expériences chez les animaux.....	90
 CHAPITRE VII. — <i>Rôle protecteur de l'adrénaline</i>	91
Action bactéricide et antiseptique.....	91
 CHAPITRE VIII. — <i>Influence des agents vaso-constricteurs autres que l'adrénaline et des vaso-dilatateurs</i>	95
A. Hypophysine	95
Expériences	96
B. Ergot. Substances dérivées de l'ergot.....	98
Expériences	100
 CONCLUSIONS	103

PROTECTION EXERCÉE PAR L'ADRÉNALINE SUR L'ORGANISME
DANS LES INTOXICATIONS ET INFECTIONS

ACTION DES VASO-CONSTRICTEURS ET DILATATEURS
SUR L'ABSORPTION

I

But du travail

Mon travail est constitué par des expériences personnelles et originales.

Je me suis proposé de rechercher l'influence de la vaso-constriction sur l'absorption des poisons. J'ai étudié principalement l'action de l'adrénaline. Toutefois, j'ai comparé cette action à celle des autres poisons vaso-constricteurs connus : hypophysine, ergot, etc.

J'ai étudié l'action des substances vaso-constrictives sur l'absorption chez les animaux dans des conditions variées. Mes recherches concernent l'absorption par la peau, les muqueuses, le tissu cellulaire sous-cutané, les séreuses. J'ai aussi injecté les substances vaso-constrictives dans les vaisseaux. J'ai utilisé

divers alcaloïdes, en particulier la strychnine, des venins de serpents, des toxines, notamment la toxine tétanique.

Incidemment, j'ai noté l'action sur l'absorption des substances vaso-dilatatrices, telles que le nitrite d'amyle et l'histamine.

Enfin, je signale dans ma thèse des recherches très démonstratives, mais à l'état d'ébauche pour certaines parties réalisées en Amérique dès 1923, prouvant, pour la première fois, l'action bienfaisante de l'adrénaline dans les infections microbiennes.

II

Sens général des résultats

Dans l'ensemble, mes résultats démontrent la possibilité de s'opposer à l'absorption, par la peau, les muqueuses, le tissu cellulaire sous-cutané, les séreuses, des poisons de toute nature (alcaloïdes, venins de serpents, toxines), au moyen de l'application locale des agents vaso-constricteurs. Parmi tous ces agents, l'adrénaline a une place à part, en raison de la puissance de son action et de son innocuité.

Je prouverai aussi que l'adrénaline injectée dans les vaisseaux protège le cœur et l'organisme dans la narcose chloroformique.

L'adrénaline exerce en plus une action bactéricide et antiseptique.

L'ensemble de ces faits, que j'ai découverts, a un intérêt au point de vue de la science générale, et au point de vue plus étroit, mais non négligeable, de la thérapeutique.

III

Point de départ de mes expériences

En Amérique, j'ai constaté les bons effets des applications locales d'adrénaline chez l'homme, dans les cas de brûlures graves. Les malades guérissent sans présenter de fièvre. J'ai vérifié les bons effets des applications d'adrénaline dans les cas de brûlures provoquées chez le cobaye; l'adrénaline protège contre les effets de brûlures mortelles pour des animaux témoins, ne recevant pas d'adrénaline.

Ces faits sont à l'origine de mes recherches et m'ont conduit à étudier expérimentalement l'influence de l'adrénaline sur l'absorption des poisons de toute nature, et sur les microbes.

CHAPITRE PREMIER

PRÉLIMINAIRES

Vaso-moteurs, substances vaso-motrices Voies d'absorption

I. — Vaso-moteurs — Quelques lignes suffiront pour rappeler les notions essentielles.

On distingue les artères du type élastique et les artères du type musculaire. Les artères du premier type sont les grosses artères ; elles sont peu contractiles ; les formations élastiques prédominent. Les artères du type musculaire sont les artères de petit et moyen calibre. Dans leurs parois existent des fibres lisses circulaires, disposées en une couche épaisse ; les formations élastiques sont relativement réduites.

Dans les veines, la couche moyenne est plus mince que dans les artères correspondantes ; les fibres musculaires ont une disposition moins régulière et sont groupées en faisceaux de sens variés.

Les capillaires anatomiques sont dépourvus de muscles, mais, d'après certains savants, ne subiraient cependant pas passivement les variations de la pression artérielle et pourraient se rétrécir activement (Ebbecke, Carrier, Krogh).

Les nerfs vaso-moteurs ont été découverts par Claude Bernard, 1851.

Deux expériences sont fondamentales.

Dans une première expérience, Claude Bernard découvre les nerfs vaso-constricteurs.

Cette expérience est réalisée sur le lapin. Claude Bernard coupe le sympathique cervical et constate que l'oreille devient plus rouge et plus chaude. Claude Bernard excite ensuite le bout périphérique du sympathique cervical. L'oreille pâlit par suite du rétrécissement des vaisseaux. En même temps, la température de l'oreille baisse.

On associe généralement au nom de Claude Bernard celui de Brown-Sequard à cette seconde partie de l'expérience. Au début, Claude Bernard orienta son esprit vers l'hypothèse d'une action directe du système nerveux sur l'origine de la chaleur animale. Brown-Sequard, à ce moment, en Amérique, contribua à mieux préciser l'action des nerfs. Mais au total la gloire d'avoir le premier prouvé l'action du système nerveux sur les phénomènes de calorification et les vaisseaux appartient incontestablement à Claude Bernard.

Dans une seconde expérience, Claude Bernard démontre l'existence des nerfs vaso-dilatateurs. La preuve est donnée chez le chien. Claude Bernard

excite la corde du tympan ; la glande sous-maxillaire sécrète et devient le siège d'une grande suractivité circulatoire. Si on isole une petite veine, le sang coule abondamment, par saccades, devient rouge, comme le sang artériel (1858).

La distribution et la systématisation des nerfs vaso-moteurs, leur place dans le sympathique ont été mises en évidence par Dastre et Morat les premiers (1879-1881). Deux expériences fondamentales sont dues à ces auteurs.

Dans une première expérience, Dastre et Morat excitent, sur le chien, le tronc commun du pneumogastrique et du sympathique, d'un côté. Cette excitation détermine, du côté correspondant, dans la gueule de l'animal, des effets simultanés contraires. Les muqueuses des lèvres, des gencives, de la voûte palatine rougissent ; la langue, le voile du palais pâlissent. Le sympathique cervical chez le chien contient donc les deux catégories de nerfs : des vaso-constricteurs et des vaso-dilatateurs. Le sympathique, en général, est un système contenant des nerfs de fonctions différentes et, pour chaque fonction, des fibres antagonistes.

Dans une seconde expérience, Dastre et Morat précisent la distribution des deux catégories de nerfs vaso-moteurs. Ils montrent que plus on se rapproche des centres, plus on se place dans des conditions favorables à la découverte des vaso-dilatateurs. Ceux-ci, en effet, ne vont pas aux muscles des vaisseaux, mais se terminent le long des constricteurs, probablement au niveau des ganglions. C'est du moins le sens de la seconde expérience de Dastre et Morat. Cette

expérience est réalisée chez le lapin. Dans un premier temps, on excite le sympathique cervical : il y a vaso-constriction de l'oreille. Dans un second temps, on excite le même nerf sympathique, très légèrement plus haut, dans le thorax : l'oreille rougit. Entre les deux points d'excitation existent des ganglions qui sont très certainement le siège du phénomène d'inhibition ou d'arrêt qu'on est obligé d'admettre pour expliquer la vaso-dilatation. Seuls, en effet, les vaso-constricteurs se terminent à des muscles ; la vaso-dilatation ne peut s'expliquer, comme l'a dit Claude Bernard le premier, que par une action d'arrêt exercée sur les excitations apportées incessamment aux vaisseaux par les vaso-constricteurs.

Au total, les ganglions représentent des centres extra-rachidiens, une sorte de moelle dissociée, et le sympathique est caractérisé par des fibres placées bout à bout, inter-centrales.

Parmi les savants qui ont, avec Dastre et Morat, mais d'une manière indépendante, le plus contribué à établir cette conception, se trouve Langley. Cet auteur a montré que la nicotine appliqué sur un nerf sympathique est sans action, mais empêche la transmission des excitations, lorsqu'elle est appliquée sur les ganglions. Les ganglions sont des centres où des neurones s'articulent avec d'autres neurones, qui les continuent. La nicotine s'oppose au passage des excitations des uns aux autres, sans empêcher la transmission des excitations par les fibres qui traversent seulement les ganglions.

Les nerfs vaso-moteurs ont un rôle capital dans la nutrition. Ils permettent aux organes de modifier leur circulation d'une manière indépendante, suivant leurs besoins, de régler et proportionner l'afflux du sang, suivant qu'ils sont au repos ou en activité. Ils contribuent au maintien de la constance de la pression artérielle. Ils ont une influence indirecte, mais capitale sur la calorification, les échanges et l'absorption.

Pour le physiologiste, les vaso-moteurs agissent sur tous les petits vaisseaux, principalement sur les artérioles, dont la musculature annulaire est très bien constituée. Les capillaires proprement dits ne possèdent pas de muscles. Cependant, d'après quelques savants, en particulier M. Krogh (1), ces capillaires ne seraient pas dénués de mouvements actifs et n'échapperaient pas à l'action du système nerveux (1919).

II. — Poisons vaso-moteurs. — J'ai étudié les effets des agents vaso-moteurs suivants : adrénaline, hypophysine, ergot, tyramine, cocaïne, nitrite d'amyle, histamine.

A mon point de vue, l'*adrénaline* est plus particulièrement intéressante. Injectée dans les veines, elle provoque l'élévation de la pression artérielle, par suite de son action vaso-constrictive. En application locale, elle est journellement utilisée dans la pratique chirurgicale. Le mécanisme de son action n'est pas complètement élucidé. On admet assez généralement

(1) A. Krogh. *The anatomy and physiology of capillaries*. New Haven. Yale Univ. press., 1922.

que l'adrénaline agit surtout sur les muscles, plus exactement, d'après Langley, sur la substance intermédiaire entre le nerf et l'élément contractile. L'adrénaline agit-elle sur les nerfs ? On remarquera, à ce propos, que l'adrénaline peut parallèlement, sur le même animal, provoquer la contraction de certains organes et le relâchement d'autres organes. Ce fait ne peut-il pas être invoqué en faveur d'une action sur les nerfs ? Certains auteurs admettent aussi que l'adrénaline agit sur les capillaires anatomiques dépourvus de muscles. Je ne veux pas entrer dans la discussion de ces problèmes. L'objet de ma thèse est avant tout de prouver le rôle protecteur de certaines substances, qui exercent manifestement une action vaso-constrictive, sans entrer dans le détail des mécanismes.

J'ai constaté qu'en application locale sur la peau et les muqueuses, ou même injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans les séreuses, l'adrénaline est absolument inoffensive, même à doses relativement massives. J'ai pu sans inconvénient badigeonner avec une solution d'adrénaline des plaies s'étendant sur toute la longueur du corps chez des cobayes, sans danger pour ces animaux. Dans les cas extrêmes, c'est tout au plus si on observe une augmentation insignifiante du sucre du sang. Ces remarques ne sont valables, bien entendu, que pour les doses que j'ai employées. J'ajoute qu'un des avantages de l'adrénaline est de pouvoir renouveler les applications sans qu'elles perdent de leur efficacité.

L'*hypophysine* (pituitrine) est d'un emploi beaucoup moins avantageux. Son action locale est lente, de plus, on observe facilement des signes d'intoxication générale, en particulier des contractions utérines et intestinales, l'augmentation de la diurèse. Après une première application, l'action de l'hypophysine est épuisée. Enfin, on verra plus loin (page 96), que l'hypophysine semble avoir deux actions contraires et successives : une action vaso-dilatatrice fugace, et une action vaso-constrictive plus durable.

L'*ergot* est un complexe qui n'a pas toujours la même composition ; par suite, son action est infidèle. Elle peut même être dangereuse. L'*ergot* en application locale peut amener la gangrène. J'ai étudié les substances qu'on peut extraire de l'*ergot* : *ergotinine* de Tanret, *tyramine*, *histamine*. L'*ergotinine* de Tanret en application locale est sans effet sur l'absorption. En injection, l'*ergotinine* ne détermine pas l'élévation de la pression, au moins aux doses employées. Mes expériences concernant la *tyramine* sont incomplètes. (Voir Chapitre VIII : action locale.) L'*histamine* aurait la propriété de faire contracter les artérioles et dilater les capillaires proprement dits.

J'ai étudié aussi l'action du *nitrite d'amyle*. Ce médicament, pris en inhalation, provoque, comme on le sait, un double effet : la vaso-dilatation de la face et l'anémie des poumons. M. Petitjean (1), en prélevant

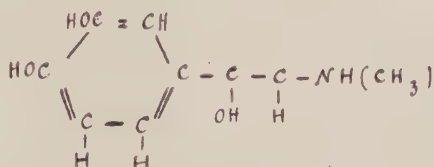
(1) *Thèse Faculté de Médecine de Lyon*, 1908. Action de quelques médicaments vaso-moteurs (*nitrite d'amyle*, *adrénaline*, *ergot de seigle*) sur la circulation pulmonaire ; application au traitement des hémoptysies.

chez le chien des lobes pulmonaires, à différents intervalles, avant et après l'inhalation de nitrite d'amyle, puis en examinant les lobes après fixation par les méthodes histologiques, a nettement mis en évidence l'effet vaso-constricteur du nitrite d'amyle sur les poumons. On sait d'ailleurs que cette substance donne de bons résultats dans les hémoptysies. En application locale sur la peau et les muqueuses, le nitrite d'amyle provoque la vaso-dilatation locale.

Je démontrerai que l'absorption est empêchée par la vaso-constriction et favorisée par la vaso-dilatation.

L'adrénaline est l'agent le mieux connu des glandes surrénales qui en renferment de 0,10 à 0,17 pour 100. Déjà entrevue en 1856, par Vulpian, qui avait observé la propriété que possèdent les extraits de surrénales d'être colorés en brun par l'air et en vert par les sels ferriques, l'adrénaline a été isolée à l'état de pureté par Takamine et par Aldrich. C'est une matière blanche, finement pulvérulente, dont les parcelles ont, au microscope, l'aspect de masses cristallines sphériques ou de petits prismes : elle est inodore et de saveur légèrement amère. A peine soluble dans l'eau froide, elle ne l'est guère plus dans l'alcool ; elle est insoluble dans les autres solvants organiques courants. Elle fond à 215° ou à 263° (chauffage brusque). Elle est active sur la lumière polarisée ; en solution aqueuse et acide, elle est lévogyre.

C'est une base azotée, assez stable. Elle renferme $C^o H^{13} NO^s$ (G. Bertrand). La structure est celle d'une pyrocatéchine substituée (fondue avec de la potasse, elle donne de la pyrocatéchine). Elle correspond à la formule :



Sa synthèse a été faite et la production industrielle en est aujourd'hui courante. On a alors par synthèse, comme toujours, un racémique environ deux fois moins actif que le produit naturel. Ce racémique a été dédoublé en isomère gauche identique au composé naturel, et en isomère droit 15 à 20 fois moins actif sur la pression (Abderhalden-Tiffeneau).

La *tyramine* ou para-oxyphénil-éthylamine, base aminée de décarboxylation de la tyrosine.

L'*histamine*, ou β -iminazolyl-éthylamine, base aminée de décarboxylation de l'histidine.

L'*ergot* (de seigle), thalle, durci à sa partie inférieure, de *Claviceps purpurea*, ayant envahi l'épi de seigle. Il a une activité physiologique connue qu'il doit en partie à des bases (tyramine, histamine, isoamylamine, etc.).

La *pituîtrine* ou *hypophysine*, extrait de la glande pituitaire. L'activité physiologique est connue, mais la nature chimique reste encore ignorée. Robertson a extrait, en 1916, du lobe antérieur un lipoïde, la tétheline, qui accélère la croissance (c'est, semble-t-il, une base qui, par ses réactions chimiques, pourrait

être un dérivé de l'histidine). Actuellement, on connaît bien les diverses formes de l'activité physiologique de la pituitrine, mais on discute si elles sont le fait de trois corps chimiques différents (H. W. Dudley), ou si, au contraire, ces composés sont identiques (Abel). Le dernier auteur avait isolé les corps actifs sous forme d'un picrate bien cristallisé. Certains prétendent, au contraire, que ce picrate ne serait qu'un picrate potassique de créatinine, actif seulement par ses grosses impuretés (Dudley).

III. — Voies d'absorption. — Elles sont déterminées depuis Magendie. Ce physiologiste a étudié les différentes catégories de substances, soit au niveau de l'intestin, soit au niveau des membres. On savait que les substances grasses pénétraient principalement par les lymphatiques chylifères. Magendie a démontré que toutes les autres substances pénétraient principalement par les vaisseaux sanguins. L'absorption se fait bien néanmoins par les vaisseaux lymphatiques, mais d'une façon beaucoup plus lente. La méthode de Magendie consiste à isoler, soit un membre, soit des anses intestinales, du reste de l'organisme ; seules, les connexions vasculaires sanguines sont maintenues. Parfois même, les vaisseaux sont remplacés par des tubes de verre. L'absorption de la substance déposée dans la partie isolée se produit néanmoins rapidement dans ces conditions.

Il est intéressant de rappeler que Claude Bernard fut conduit à la découverte de la constance du sucre dans le sang et de la glycogénie hépatique, en réalisant et poursuivant les recherches de son maître Magendie sur l'absorption du sucre.

CHAPITRE II

ROLE PROTECTEUR DE L'ADRÉNALINE

Syncope adrénalino-chloroformique **Protection exercée** **par une injection préalable d'adrénaline**

I. FAIT NOUVEAU. — On sait que l'adrénaline injectée dans les veines pendant la narcose chloroformique chez l'homme et certains animaux, provoque la mort. J'ai constaté qu'une première injection d'adrénaline pratiquée avant la narcose préserve de la mort. Ce fait peut être rapproché de l'action empêchante exercée par l'adrénaline sur l'absorption des poisons au niveau de la peau et des muqueuses. Je le mentionne en tête de mon travail, parce qu'il est particulièrement démonstratif du rôle protecteur que l'adrénaline peut exercer dans les intoxications aiguës.

II. DANGERS DU CHLOROFORME. — On sait depuis longtemps que la narcose chloroformique expose à la syncope. La syncope survient fréquemment au début de l'anesthésie. A ce moment, l'excitabilité du pneumogastrique est augmentée. L'excitation des filets du trijumeau, sous l'influence du chloroforme, peut déterminer l'arrêt du cœur. L'atropine, comme l'ont montré Dastre et Morat, en paralysant les filets d'arrêt du pneumogastrique, supprime ce danger. En fait, les cliniciens ont reconnu les bons effets de l'emploi préventif de l'atropine. On évite la syncope fréquente du début de l'anesthésie.

L'emploi du chloroforme constitue aussi pour le cœur un danger, par un mécanisme autre que celui décrit dans le paragraphe précédent. Le chloroforme semble provoquer une fragilité particulière du muscle cardiaque. Contre ce danger, la section des pneumogastriques et l'emploi de l'atropine ne peuvent rien.

Si, pendant la narcose chloroformique chez le chien, on injecte dans les veines une dose même infime d'adrénaline, le cœur cesse ses battements rythmiques. Ceux-ci sont remplacés par des trémulations fibrillaires. Bientôt, le cœur s'arrête, l'animal meurt. Rien ne peut sauver l'animal, ni la section des pneumogastriques, ni la paralysie de ces nerfs par l'atropine. Seule, parmi tous les médicaments, la quinine semble avoir des effets favorables. Tous ces faits sont connus depuis Lévy (1911), et ont fait l'objet d'une thèse très complète de M. Stillmunkès (Toulouse, 1922).

Il suffit, pour déterminer, pendant la narcose chloroformique, la mort d'un chien de forte taille, d'in-

jecter dans une veine 0 milligr. 01 d'adrénaline par kilogr. Seule, l'injection intraveineuse provoque la mort. Par toute autre voie, l'adrénaline n'est pas dangereuse. Donnée avant l'anesthésie, l'adrénaline est inoffensive aux mêmes doses et peut même exercer une influence favorable. Expérimentateurs et chirurgiens ont observé des faits comparables (1).

J'ai constaté un fait nouveau. Il existe un moyen d'éviter la syncope adrénalino-chloroformique. Ce moyen consiste à faire une première injection d'adrénaline dans les veines, avant l'anesthésie chloroformique. On avait bien dit que l'adrénaline n'était dangereuse que pendant l'anesthésie chloroformique, mais personne n'avait eu l'idée de rechercher quel serait l'effet d'une première injection contre l'action dangereuse d'une seconde injection pendant l'anesthésie chloroformique.

Je crois pouvoir rapprocher le fait nouveau que j'ai découvert à propos du cœur, de tous les autres effets de protection que j'ai observés dans les expériences d'application locale d'adrénaline. Dans les cas d'application locale, la protection est la conséquence de la vaso-constriction qui s'oppose à l'absorption du poison. Je ne peux pas m'empêcher de penser que la protection du cœur résulte aussi d'une action vaso-constrictive exercée par l'adrénaline sur les

(1) Léon Binet a comparé l'action des inhalations de chloroforme sur des cobayes dont les uns avaient été préalablement soumis à une injection d'adrénaline, les autres étaient normaux et témoins. Ces derniers ont montré une plus grande résistance à l'action nocive du chloroforme. *Journal Médical Français*, 1920, septembre, IX.

vaisseaux coronaires. Peut-être, la pénétration du chloroforme jusqu'à la fibre cardiaque est-elle limitée. Je donne cette explication à titre de simple hypothèse provisoire.

La protection exercée par l'adrénaline a une durée limitée. J'ai constaté que le lendemain de l'injection préventive, l'injection intraveineuse d'une nouvelle dose pratiquée pendant la narcose chloroformique provoque les fibrillations et la mort.

L'action de l'adrénaline est spécifique. Les autres poisons vaso-constricteurs injectés pendant la narcose chloroformique sont sans action.

La narcose par l'éther n'expose pas aux mêmes dangers que la narcose chloroformique.

Expérience 1. — 1^{er} décembre. Chien, 24 kgs. Injection dans la saphène de 0‰³,75 d'*ergotinine* Tanret. Aucun symptôme. 3 minutes plus tard, injection dans la saphène de 0 ‰³, 35 d'adrénaline à 1 p. 1.000, suivie, 3 minutes après, d'une seconde injection identique. Respiration rapide ; cœur rapide, puis lent. L'animal va bien. On pratique l'anesthésie au chloroforme 3 minutes plus tard, aucune syncope ; le cœur reste régulier et fort. Enfin, on injecte encore 0 ‰³, 3 d'adrénaline à 1 p. 1.000. Aucune syncope n'apparaît ; le cœur est seulement un peu accéléré, mais bat énergiquement. L'animal redevient normal et survit.

Expérience 2. — 11 décembre. Chien, 24 kgs. On injecte sous la peau 0 gr., 05 de morphine, pour éviter la douleur au cours de la recherche de la saphène. Au bout 15 minutes environ, on injecte dans cette 0 ‰³,5 d'*adrénaline* à 1 p. 1.000. Au bout de 5 minutes, on commence l'anesthésie au chlo-

roforme. Aucun symptôme. Après une anesthésie complète pendant 5 minutes, seconde injection dans la saphène de 0 $\frac{\text{cm}^3}{\text{m}^3}$, 3 d'adrénaline à 1 p. 1.000. Aucune syncope. Le cœur de l'animal reste régulier et fort.

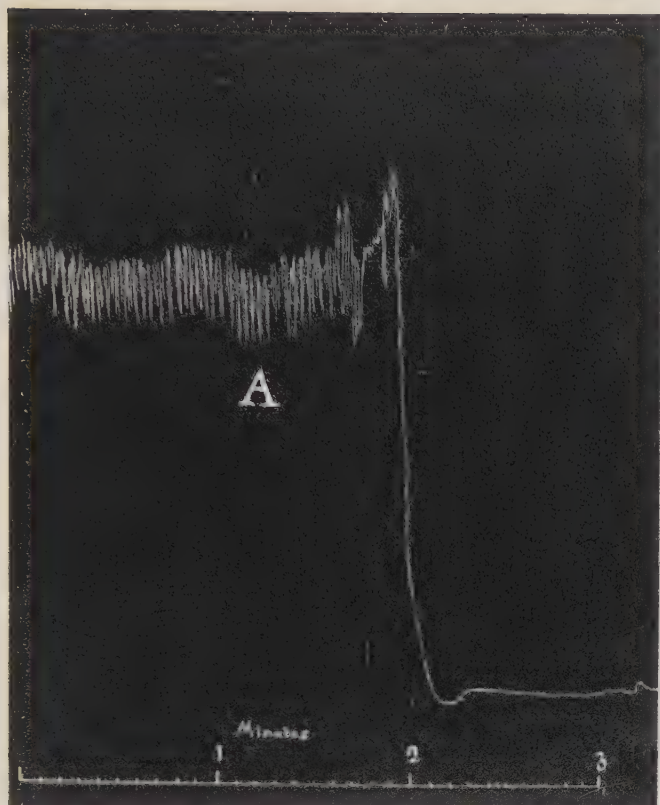
Expérience 3. — 12 décembre. Chien, 6 kgs. Injection sous-cutanée de 0 gr. 017 de morphine, suivie 15 minutes après d'une injection de 0 $\frac{\text{cm}^3}{\text{m}^3}$, 2 d'adrénaline à 1 p. 1.000 dans la saphène. 3 minutes après, anesthésie au chloroforme, suivie d'une seconde injection de 0 $\frac{\text{cm}^3}{\text{m}^3}$, 2 d'adrénaline à 1 p. 1.000. L'animal ne présente aucun symptôme anormal pendant la narcose.

Expérience 4. — 13 décembre. Même chien que celui de l'expérience du 12 décembre. Injection de 0 gr. 017 de morphine, suivie, 20 minutes plus tard, de l'anesthésie au chloroforme. On prend un tracé de la pression carotidienne. Au bout de 15 minutes, injection de 0 $\frac{\text{cm}^3}{\text{m}^3}$, 2 d'adrénaline à 1 p. 1.000 dans la saphène. Après 45 secondes, chute à pic de la pression, la respiration cesse et l'animal meurt. Le cœur est en fibrillation typique. (Voir tracé 1.)

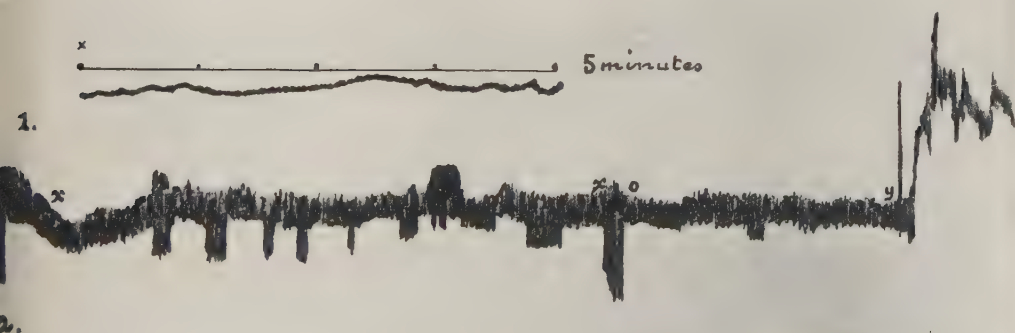
Expérience 5. — 11 décembre. Chien, 7 kgs 500. Injection sous-cutanée de 0 gr. 03 de morphine, pour éviter la douleur pendant la recherche de la veine avant l'anesthésie. Après 3 minutes, injection dans la saphène de 0 $\frac{\text{cm}^3}{\text{m}^3}$, 17 d'adrénaline à 1 p. 1.000, suivie, 3 minutes plus tard, de l'anesthésie au chloroforme. L'animal dort bien, sans présenter de syncope. Après 10 minutes, on pratique une seconde injection de 0 $\frac{\text{cm}^3}{\text{m}^3}$, 1 d'adrénaline à 1 p. 1.000. Aucun symptôme anormal.

Expérience 6. — 12 décembre. Même chien que celui de l'expérience précédente du 11 décembre. Injection préliminaire de 0 gr. 03 de morphine, suivie, 15 minutes plus tard, de l'anesthésie au chloroforme. 15 minutes après, injection de 0 $\frac{3}{1000}$,1 d'*adrénaline* à 1 p. 1.000 dans la saphène, 2 minutes après, chute à pic de la pression (voir tracé) ; puis, l'animal redevient presque normal. On fait alors une seconde injection de 0 $\frac{3}{1000}$,1 d'*adrénaline* à 1 p. 1.000, qui détermine la même réaction. L'animal n'est pas mort, mais le pouls est et demeure très faible pendant quelque temps.

Expérience 7. — 15 décembre. Chien, 19 kgs. Injection préliminaire de 0 gr., 03 de morphine, pour la recherche de la saphène, suivie, après 1 minute, d'une injection dans cette veine de 0 $\frac{3}{1000}$,4 d'*adrénaline* à 1 p. 1.000. Accélération du cœur et de la respiration, puis retour à l'état normal. Chloroformisation 3 minutes plus tard. Après 10 minutes de narcose complète, injection en 30 secondes dans la saphène de 0 $\frac{3}{1000}$,4 d'*adrénaline* à 1 p. 1.000. Le cœur est un peu accéléré, mais redevient lent après une minute. Dans ce cas, l'*adrénaline* n'a pas déterminé de syncope.



Fibrillation du cœur provoquée par une injection d'adrénaline dans les veines pendant la narcose chloroformique chez le chien. Chute brusque de la pression artérielle.



Comparaison des effets sur la pression du sang de l'adrénaline en application massive sur une très grande surface dépourvue d'épiderme en X et injectée (à dose infime) dans le saphène en Y. Seule l'injection provoque l'élévation de la pression.

CHAPITRE III

ROLE PROTECTEUR DE L'ADRÉNALINE

Influence de l'adrénaline sur l'absorption par la peau

A

Conditions expérimentales

Chaque expérience comporte plusieurs temps successifs :

1° Erosion par grattage, au moyen d'une lame de rasoir, de l'épiderme, de manière à provoquer l'écoulement d'une petite quantité, non pas vraiment de sang, mais d'une sérosité à peine teinté de jaune.

2° Application d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000. Puis lavage prolongé au sérum physiologique.

3° Application du poison dont on cherche l'action.

4° Lavage prolongé au sérum physiologique, puis au savon et à l'eau courante.

Un pansement est ensuite appliqué et fixé, dans certains cas, par des sutures.

Chaque expérience comporte aussi un animal témoin, qui reçoit le poison avec application préalable, non d'adrénaline, mais de sérum physiologique.

Dans quelques cas, j'ai renouvelé avec la même série d'opérations les applications d'adrénaline et de poison. Parfois, j'ai continué, après l'innoculation du poison, les applications d'adrénaline pendant plusieurs heures, mais en solutions de plus en plus étendues.

B

Absorption des Alcaloïdes

I. — RÉSULTATS GÉNÉRAUX. — J'ai utilisé le sulfate de strychnine, la cocaïne, la nicotine, la strophantine, l'aconitine. J'ai obtenu des résultats positifs, extrêmement nets avec tous ces poisons. L'adrénaline en application locale s'oppose à l'absorption et, par conséquence, à l'intoxication.

Les résultats obtenus avec la strychnine sont plus particulièrement nets, surtout chez la grenouille. Les convulsions constituent un symptôme très apparent, qui frappe au premier examen. Chez la grenouille, elles continuent pendant plusieurs jours, après une très faible dose. L'adrénaline empêche absolument l'apparition des convulsions. Cependant, j'insiste sur ce fait que les résultats sont aussi nets pour les autres poisons et chez d'autres espèces animales (cobaye, lapin, etc.).

EFFET SUR L'ABSORPTION DE LA STRYCHNINE ⁽¹⁾

Nature des solutions appliquées avant l'inoculation de la strychnine	Concentration des solutions utilisées	Symptômes observés
Adrénaline	1/2.000 à 1/10.000	aucun
	1/12.000 à 1/20.000	convulsions
	1/25.000	convulsions suivies de mort
Adrénaline + novocaïne	1/2.000 à 1/3.000	aucun
	au-dessous de 1/15.000	convulsions suivies de mort
Adrénaline, puis nitrite d'amyle	1/2.000 à 1/3.000	convulsions immédiates
Histamine	10/100	paralysies immédiates suivies de mort
Animaux témoins : applications de sérum physiologique avant l'inoculation de la strychnine		convulsions suivies de mort

(1) Consulter les expériences.

II. — CONCENTRATIONS NÉCESSAIRES DES SOLUTIONS D'ADRÉNALINE. — Pour obtenir par application locale la protection de l'organisme, il faut, d'une manière générale, utiliser des solutions d'adrénaline d'au moins 1 par 10.000. L'addition à la solution d'adrénaline de certaines substances, en particulier de novocaïne, permet d'utiliser avec succès des solutions moins concentrées. Le tableau ci-joint permet de constater le fait. Une solution d'adrénaline à 1 par 12.000, additionnée de novocaïne, exerce les mêmes effets qu'une solution à 1 par 10.000, par suite de la présence de cette substance et de son action adjuvante. Je recommande le mélange par parties égales d'une solution d'adrénaline à 1 p. 12.000 et d'une solution de novocaïne à 1 p. 100. Par elle-même, la solution de novocaïne est inefficace.

III. — DOSES RÉPÉTÉES D'ADRÉNALINE. PERSISTANCE DES EFFETS. — On peut répéter à des intervalles rapprochés et au moins pendant deux heures les applications d'adrénaline. L'action préventive ne disparaît pas. Donc, la répétition n'épuise pas l'action de l'adrénaline, qui se manifeste de nouveau ou se maintient après chaque application. Une seule application, faite une demi-heure avant l'application de l'alcaloïde préserve de l'intoxication, et je pense qu'à chaque application nouvelle de l'adrénaline, l'action protectrice est de nouveau renforcée. En fait, après 2 heures d'application renouvelée d'adrénaline, l'inoculation d'une solution forte de sulfate de strychnine est sans effet.

Expérience 8. — 4 mai. Grenouille. Témoin. Erosion superficielle par grattage du dos sur une surface de 0%^m, 09. On applique sur la surface érodée, pendant 1 m. 1/2 du sérum physiologique, puis une solution saturée de *sulfate de strychnine* pendant 1 minute. Convulsions après 7 minutes. Le lendemain, la grenouille est redevenue normale.

Expérience 9. — 4 mai. Grenouille. Même poids que la précédente. Erosion superficielle par grattage du dos sur une surface de 0 %^m, 09. On applique, pendant 1 m. 1/2, une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000, et aussitôt après, pendant 1 minute, une solution saturée de *sulfate de strychnine*. Pas de convulsions à aucun moment.

Expérience 10. — 7 mai. Grenouille. Témoin. 24 gr. Sur une surface de 0 %^m, 09 érodée sur le dos par grattage, on applique du sérum physiologique pendant 1 m. 1/2. On applique ensuite une solution de *sulfate de strychnine* pendant 1 minute. Convulsions après 10 minutes, suivies de paralysie 2 minutes plus tard. Le lendemain, les paralysies avaient cessé, mais des convulsions se manifestaient à chaque excitation.

Expérience 11. — 7 mai. Grenouille. 24 gr. Sur une surface de 0 %^m, 09 érodée par grattage du dos, on applique une solution d'adrénaline à 1 p. 2.000 pendant 1 m. 1/2. Puis, on applique une solution saturée de *sulfate de strychnine* pendant 1 minute. Pas de convulsions pendant les 35 minutes suivantes ; pas de paralysies.

Expérience 12. — 5 juin. Grenouille. Témoin. 30 gr. Sur une surface de 0%^m, 09 érodée faite sur le dos par grattage, 2 applications successives de sérum physiologique, chacune pendant 1 minute et à 2 minutes d'intervalle. Puis application d'une solution saturée de *sulfate de strychnine* pendant 1 m. 1/2. Convulsions. Paralysie.

Expérience 13. — 5 juin. Grenouille. 30 gr. Sur une surface $0\frac{1}{m}^{209}$ érodée faite sur le dos par grattage, 2 applications successives d'une *solution d'adrénaline* à 1 p. 1.000 pendant 1 minute chacune à 2 minutes d'intervalle. Puis application d'une solution saturée de sulfate de strychnine pendant 1 m. $\frac{1}{2}$. Pas de convulsions, ni de paralysies.

Expérience 14. ... 18 novembre. Grenouille. Témoin. 50 gr. Erosion superficielle du dos faite par grattage sur une surface de $0\frac{1}{m}^{2,16}$. Application de sérum physiologique sur la surface érodée pendant 3 minutes ; séchage au coton. Puis, application de *sulfate de strychnine*, en solution saturée, pendant 5 minutes ; lavage. Convulsions 5 minutes après et paralysies 2 minutes plus tard. L'animal est inerte le lendemain et meurt le jour suivant.

Expérience 15. — 18 novembre. Grenouille. 50 gr. Erosion superficielle du dos faite par grattage, sur une surface de $0\frac{1}{m}^{2,16}$. Application pendant 3 minutes sur la surface érodée d'une *solution d'adrénaline* à 1 p. 1.000 ; lavage et séchage. Puis, application d'une solution saturée de *sulfate de strychnine* pendant 5 minutes, et lavage. Une seule attaque de convulsions, après 15 minutes, mais qui s'arrête immédiatement après l'application sur la plaie d'un tampon de coton imbibé d'adrénaline. L'animal est suivi pendant 20 jours.

Expérience 16. — 4 juin. Cobaye. Témoin. 520 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche, sur une surface de $3\frac{1}{m}^{2,37}$. On pratique sur cette partie érodée une application de sérum physiologique pendant 1 m. $\frac{1}{2}$, puis une application de *sulfate de strychnine* saturé pendant 5 minutes. Raideur générale de tout le corps en 2 minutes, suivie d'une attaque de convulsions 3 minutes plus tard. Raideur de tout le corps pendant 45 minutes ; le corps, saisi par les pattes et soulevé, est maintenu horizontal.

Expérience 17. — 4 juin. Cobaye. 520 gr. Erosion épithéliale par grattage de la face interne de la cuisse postérieure gauche sur une surface de 3 %², 37. Dans ce membre gauche, on injecte deux fois de suite, à 20 minutes d'intervalle, 0 %³, 2 de la *solution d'adrénaline* à 1 p. 1.000. Puis, on applique sur la partie érodée une solution d'adrénaline à 1 p. 2.000 pendant 1 m. 1/2. Après lavage, on applique, pendant 5 minutes, sur cette surface, une solution saturée de *sulfate de strychnine*. Pas de convulsions; l'animal demeure normal.

Expérience 18. — 6 juin. Grenouille. Témoin. 25 gr. Erosion épithéliale du dos sur une surface de 0 %², 04. Application de *strychnine pure* pendant 1 m. 1/2 et lavage. Convulsions et paralysie.

Expérience 19. — 6 juin. Grenouille. 25 gr. Erosion épithéliale du dos sur une surface de 0 %², 04. Application de la *solution d'adrénaline* à 1 p. 1.000 pendant 2 minutes, suivie d'une application de *strychnine pure* pendant 1 m. 1/2. Pas de convulsions. L'animal demeure normal, même à l'épreuve d'une excitation extérieure.

Expérience 20. — 6 juin. Grenouille. Témoin. 25 gr. Sur une érosion épithéliale du dos sur une surface de 0 %², 16, on applique une solution de *nicotine pure* pendant 2 minutes. Convulsions et paralysie 4 minutes après; la grenouille est inerte.

Expérience 21. — 6 juin. Grenouille. 25 gr. Sur une érosion épithéliale du dos (surface 0 %², 16), on applique pendant 2 minutes une *solution d'adrénaline* à 1 p. 3.000. Après lavage, on applique de la *nicotine pure* pendant 2 minutes. Convulsion très courte 2 minutes après; l'animal est redevenu normal 15 minutes plus tard.

Expérience 22. — 6 juin. Grenouille. Témoin. 25 gr. Erosion superficielle de l'épiderme du dos sur une surface de $0 \text{ } \frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$, 25. Application pendant 1 m. $\frac{1}{2}$ d'une solution de *nicotine* pure. Convulsion 2 minutes après et paralysie 4 minutes plus tard. La grenouille reste inerte.

Expérience 23. — 6 juin. Grenouille. 25 gr. Erosion superficielle de l'épiderme du dos sur une surface de $0 \text{ } \frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$, 25. Application sur la partie érodée de la *solution d'adrénaline* à 1 p. 1.000 pendant 2 minutes. Lavage, puis application pendant 1 m. $\frac{1}{2}$ d'une solution de *nicotine* pure. Pas de convulsions ni de paralysie. Mouvements normaux quoiqu'un peu lents.

Expérience 24. — 13 juin. Cobaye. Témoin 520 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la cuisse postérieure gauche sur une surface de $2 \text{ } \frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$, 25. Lavage au sérum physiologique et application pendant 2 minutes d'une solution de *nicotine* pure. Pouls très rapide; prostration, 10 minutes après, nouvelle application de nicotine pendant 1 minute. Mouvements de la tête, raideur des membres postérieures. Mouvements du corps en arrière et en avant, fait particulier, caractéristique de l'intoxication par la nicotine.

Expérience 25. — 13 juin. Cobaye. 790 gr. Erosion épithéliale de la cuisse postérieure gauche sur une surface de $3 \text{ } \frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$, 37. Deux applications successives de la *solution d'adrénaline* : la première à 1 p. 1.000, la seconde à 1 p. 2.000 à 10 minutes d'intervalle, chacune pendant 2 minutes et suivies d'un lavage au sérum. Puis application pendant 2 minutes d'une solution de nicotine pure et lavage. Le cobaye demeure normal ; pas de raideur, pas de convulsions.

Expérience 26. — 14 juin. Cobaye. Témoin. 790 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure droite sur une surface de $6 \text{ } \frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$, 75.

Application pendant 2 minutes d'une solution de *nicotine* pure, précédée et suivie d'un lavage au sérum. 5 minutes après, convulsions, éternuments ; bouche écumante, paralysie des membres postérieurs. Raideur très marquée, tremblements et agitation.

Expérience 27. — 14 juin. Cobaye. 520 gr. Erosion épithéliale par grattage de la cuisse postérieure gauche sur une surface de 4 $\frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$, 5. Application pendant 2 minutes, sur la partie érodée, de la *solution d'adrénaline* à 1 p. 1.000, suivie d'un lavage. Puis application d'une *solution de nicotine* pure pendant 2 minutes. Aucun symptôme ; le cobaye reste normal.

Expérience 28. — 17 juin. Cobaye. Témoin. 570 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche sur une surface de 6 $\frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$, 75. On applique pendant 9 minutes une solution saturée d'*hydrochlorate de cocaïne*. 8 minutes après, l'animal a des convulsions. Les membres antérieurs et postérieurs sont en flexion spastique ; dyspnée, puis coma. 15 minutes après l'application, pour essayer de sauver la vie du cobaye, on injecte, sous la peau, 0 $\frac{\text{cm}^3}{\text{m}^3}$,5 d'*adrénaline* à 1 p. 1.000, mais malgré cet essai, l'animal meurt 25 minutes après.

Expérience 29. — 18 juin. Cobaye, 520 gr. Erosion épithéliale par grattage de la face interne de la cuisse postérieure gauche sur une surface de 6 $\frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$, 75. On applique pendant 2 minutes une *solution d'adrénaline* à 1 p. 1.000 et on lave au sérum physiologique. On applique ensuite, pendant 9 minutes, une solution saturée d'*hydrochlorate de cocaïne*. L'animal demeure normal.

Expérience 30. — 21 juin. Cobaye. 570 gr. Témoin. Erosion épithéliale par grattage de la face interne de la cuisse postérieure gauche sur une surface de 5 $\frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$, 63. On applique pendant 6 minutes sur la surface érodée une solution saturée

de *strophantine* et on lave au sérum physiologique. 5 minutes après, le cœur est très ralenti ; l'animal va mal ; il se couche 25 minutes après. La respiration est pénible, la tête s'agite beaucoup ; 35 minutes plus tard, convulsions ; l'animal est tué à ce moment par l'éther à cause des phénomènes douloureux qu'il présentait.

Expérience 31. ... 21 juin. Cobaye. 500 gr. Erosion épithéliale par grattage de la face interne de la cuisse postérieure gauche sur une surface de 5 $\frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$, 63. On applique pendant 2 minutes, sur la surface érodée, une *solution d'adrénaline* à 1 p. 1.000, suivie de lavage ; puis, pendant 6 minutes, une solution saturée de *strophantine pure*. Pendant 2 heures, le cobaye ne présente aucun symptôme ; pas de changement du cœur ni de la respiration.

Expérience 32. — 28 juin. Cobaye. Témoin. 550 gr. Erosion épithéliale par grattage de la face interne de la cuisse postérieure droite sur une surface de 6 $\frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$, 75. Sur la surface érodée, une solution saturée de *nitrate d'aconitine* est appliquée pendant 4 minutes et 45 secondes, et puis, la surface est lavée au sérum. Au bout de ce temps, la respiration s'arrête pendant 1 minute, puis elle recommence, mais désordonnée. Dyspnée marquée et vomissements. Le cobaye est tué au chloroforme 30 minutes plus tard.

Expérience 33. — 28 juin. Cobaye. 550 gr. Erosion épithéliale, par grattage, de la face interne de la cuisse postérieure droite sur une surface de 6 $\frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$, 75. Sur la surface érodée, une *solution d'adrénaline* à 1 p. 1.000 est appliquée pendant 2 minutes, puis la surface est lavée. On fait agir ensuite, pendant 5 minutes, une solution saturée de *nitrate d'aconitine* suivie de lavage. Pendant 2 heures, l'animal n'a présenté aucun symptôme, mais est mort pendant la nuit.

Expérience 34. — 31 juin, Cobaye, 735 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche sur une surface de $6\text{ }^{\circ}\text{m}^2$, 75. Application pendant 2 minutes, sur la surface érodée, d'une *solution d'adrénaline* à 1 p. 1.000, suivie d'un lavage au sérum. Puis, application d'une solution saturée de *nitrate d'aconitine* pendant 5 minutes et lavage. L'animal est mort le lendemain, fait qui s'explique probablement par l'absorption lente du poison, après disparition des effets de l'adrénaline.

Expérience 35. — 31 juin, Cobaye, 740 gr. Sur une surface de $6\text{ }^{\circ}\text{m}^2$, 75, érodée par grattage de la peau de la cuisse postérieure gauche, on applique une *solution d'adrénaline* à 1 p. 1.000 pendant 2 minutes. Après un lavage au sérum physiologique, on applique sur la surface érodée une solution saturée de *nitrate d'aconitine* pendant 5 minutes. On termine par un lavage au sérum, au savon et à l'eau courante pendant 4 minutes. Survie définitive de l'animal, sans le moindre symptôme d'intoxication.

Expérience 36. — Le but de cette courte expérience est de déterminer si l'adrénaline seule s'absorbe en quantité suffisante pour devenir nocive et provoquer la mort d'un animal, 10 mai, Grenouille, 35 gr. Avec une aiguille fine et une seringue, on injecte par le rebord d'une narine, dans le sac dorsal, $0\text{ }^{\circ}\text{m}^3$, 4 d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000. Pendant 2 jours, pas de symptômes. L'animal survit. Dans ces conditions, l'adrénaline ne provoque donc aucun effet apparent pouvant être confondu avec ceux des substances toxiques injectées.

Expérience 37. — 7 juin, Chien, 7 kg. Anesthésié à l'éther. Ablation de l'épithélium de la face interne de la cuisse gauche (procédé des greffes d'Ollier), sur une surface de $50\text{ }^{\circ}\text{m}^2$, 0 (voir tracé à vitesse lente). Application d'une solution d'adrénaline à 1 p. 3.000, maintenue constamment à partir du

point X ; on marque le temps toutes les 5 minutes. La pression du sang reste normale, ainsi que le rythme du cœur et de la respiration.

Expérience 38. — 9 juin. Chien, 6 kgs. Ether. Ablation de l'épithélium de la face interne de la cuisse gauche (comme pour une greffe d'Ollier), sur une surface de 45 cm^2 , 0 (voir tracé à vitesse lente). Application d'une solution d'adrénaline à 1 p. 3.000 en X et constamment depuis jusqu'à X¹. Lavage en O. L'intervalle X-X¹ représente 20 minutes. Enfin, *injection* de $0\text{ cm}^3,25$ d'adrénaline à 1 p. 3.000 en Y dans la veine fémorale. La pression du sang et la vitesse de la respiration restent normales pendant les 20 minutes correspondant à l'application de la solution d'adrénaline sur une très grande surface, mais l'injection d'une petite quantité de la même solution d'adrénaline produit une très grande élévation de pression (aucun symptôme de syncope, voir p. 31).

Expérience 39. — 1^{er} mai. Grenouille. Témoin. 33 gr. *Injection* dans le sac lymphatique dorsal par le bord d'une narine de $2\text{ cm}^3,0$ d'une solution de *sulfate de strychnine* à 1 p. 10.000. Convulsions 8 minutes après, suivies de contractures intenses qui ne cessent que le surlendemain.

Expérience 40. — 1^{er} mai. Grenouille. 33,5 gr. *Injection* dans le sac lymphatique dorsal par le bord d'une narine de $2\text{ cm}^3,0$ d'une solution de *sulfate de strychnine* à 1 p. 10.000, suivie immédiatement d'une injection semblable de $2\text{ cm}^3,0$ d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000. Pas de convulsions ; l'animal va bien, mais paraît un peu affaibli le second jour.

Expérience 41. — 6 juin. Grenouille. 25 gr. Application sur la *peau non érodée*, pendant 1 m. $1/2$, d'une solution saturée de *sulfate de strychnine* sur une surface de $1\text{ cm}^2,0$. L'animal demeure normal. Aucun symptôme à aucun moment.



Protection exercée par l'adrénaline.

Erosion de la peau de l'oreille. Application de strychnine. Convulsions chez le lapin témoin. Aucun symptôme chez le lapin qui a reçu une application préalable d'adrénaline.



Protection exercée par l'adrénaline contre la strychnine.

Cette figure montre les dimensions des surfaces érodées chez l'animal préservé et chez le témoin qui présente des convulsions.

C

Absorption des venins

Application préalable ou tardive de l'adrénaline

J'ai utilisé le venin de cobra. L'adrénaline en application locale retarde ou empêche, d'une manière absolue l'absorption du venin par la peau érodée. Les animaux peuvent survivre à des doses qui tuent les animaux témoins inoculés dans les mêmes conditions, mais sans application préalable d'adrénaline.

J'insiste sur le fait suivant, qui peut avoir un grand intérêt pratique. La survie est possible après une inoculation de venin, même si l'application de l'adrénaline est faite *après* cette inoculation, et *même si l'intervalle dépasse une heure*. Dans un cas, l'adrénaline a été appliquée une heure vingt minutes après l'inoculation du venin. L'animal a survécu sans aucun symptôme. L'animal témoin inoculé avec le venin et traité par du sérum, substitué à l'adrénaline, est mort après quatre heures et demie.

Incidemment, j'ai noté que l'acide nucléique et le glycogène sont sans action sur le venin de cobra.

Expérience 42. — 27 octobre, Cobaye. Témoin. 710 gr.

Erosion superficielle sur une surface de 5 cm^2 , 62 par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche. On lave la partie érodée au sérum physiologique, puis, pendant 6 minutes, on applique sur elle une solution saturée de *venin de cobra*. On lave ensuite soigneusement

ACTION DE L'ADRÉNALINE SUR L'ABSORPTION DU VENIN DE COBRA

EXPÉRIENCES	POIDS des Cobayes	SURFACE érodée en cm ²	SUCCESION des applications locales	DURÉE des applications isolées ou répétées + (1) en minutes	SURVIE en Heures
1	710 gr	5,62	Sérum physiol. Venin de cobra	3 7	1 h. 30
	710	5,62	Adrénaline Venin	3 7	3 h. 30
2	680	5,62	Sérum Venin	3 + 2 3 + 4	1 h.
	800	6,75	Adrénaline Venin	3 + 2 3 + 4	4 h. 15
3	530	4,50	Adrénaline Venin 1/5	3 + 2 2 + 5	4 h.
	710	6,00	Sérum Venin 1/5 + Acide nucléique	3 + 2 2 + 5	1 h. 45
	630	5,25	Sérum Venin 1/5 + Glycogène	3 + 2 2 + 5	2 h. 30
4	730	6,15	Sérum Venin 1/5	3 + 2 2 + 5	2 h.
	640	5,33	Adrénaline Venin 1/5	3 + 2 3 + 4	60 h.
5	480	4,05	Sérum Venin 1/15	3 + 2 3 + 4	4 h. 30
	460	3,75	Adrénaline Venin 1/15	3 + 2 3 + 4	A survécu
6	340	1,00	Venin 1/40 Sérum	65 Applications répétées	4 h. 20
	350	1,05	Venin 1/40 Adrénaline	75 Applications répétées	A survécu

(1) La notation + indique que la dose a été renouvelée pendant un nombre donné de minutes.

avec du sérum, puis au savon et à l'eau courante. Après 12 minutes, le cobaye paraît malade, les poils du dos se hérissent. Après une heure et demie, mort, précédée de dyspnée.

Expérience 43. — 27 octobre. Cobaye. 710 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche, sur une surface de $5\text{ }^{\circ}\text{m}^2$, 62. Lavage, comme dans l'expérience précédente. Application pendant 3 minutes, sur la surface érodée, d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000. Nouveau lavage. On sèche avec un tampon de gaze, puis on applique une solution saturée de *venin de cobra* pendant 7 minutes. Lavage au sérum physiologique, puis au savon et à l'eau courante. Au bout de 3 h. 1/2, mort par arrêt simultané du cœur et de la respiration, sans symptômes prémonitoires.

Expérience 44. — 30 octobre. Cobaye. Témoin. 680 gr. Erosion superficielle sur une surface de $5\text{ }^{\circ}\text{m}^2$, 62, par grattage de la face interne de la cuisse postérieure gauche. Lavage au sérum physiologique, qui reste en contact pendant 3 minutes. Puis, application pendant le même temps d'une solution saturée de *venin de cobra*. Après lavage et séchage, du sérum physiologique est de nouveau appliqué pendant 2 minutes; puis remplacé par du venin de cobra pendant 4 minutes; enfin, la surface est lavée au savon et à l'eau courante. Pansement avec coton et gaze maintenu par deux sutures à la peau. Après 50 secondes, la respiration devient très rapide et dyspnéique. Le cœur et les mouvements respiratoires s'arrêtent une heure après la seconde application du venin.

Expérience 45. — 30 octobre. Cobaye. 800 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche; surface $6\text{ }^{\circ}\text{m}^2$, 75. Lavage au sérum physiologique, puis application pendant 5 minutes d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000. Lavage. Ensuite,

on applique une solution saturée de *venin de cobra* pendant 3 minutes. Lavage et seconde application d'adrénaline pendant 2 minutes. Nouveau lavage et enfin application de venin de cobra pendant 4 minutes. Lavage au sérum physiologique, au savon et à l'eau courante. Fixation d'un pansement à la peau par deux sutures croisées. Après 1 heure, on fait pénétrer deux fois de suite sous le pansement $1\%_{m^3,0}$ de solution d'adrénaline à 1 p. 1.000. Pas de symptômes pendant 4 heures. Puis le cœur et les mouvements respiratoires faiblissent et s'arrêtent ensemble. Mort 4 heures 15 minutes après la seconde application du venin.

Expérience 46. — 5 novembre. Cobaye. 530 gr. Erosion superficielle sur une surface de $4\%_{m^2,5}$ par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche. Lavage au sérum physiologique suivi d'une application d'adrénaline à 1 p. 1.000 pendant 3 minutes sur la surface érodée. Nouveau lavage au sérum, puis application pendant 2 minutes d'une solution de *venin de cobra* à 1/5. Après lavage au sérum, application d'adrénaline pendant 2 minutes. Lavage et venin de cobra pendant 5 minutes. Enfin, lavage complet au sérum, savon et eau courante. Fixation d'un pansement à la peau par 2 sutures croisées. On fait pénétrer deux fois de suite sous le pansement $1\%_{m^3,0}$ d'adrénaline à 30 minutes d'intervalle. Aucun symptôme jusqu'à 10 minutes avant la mort qui a lieu 4 heures après la dernière application de venin ; il y eut alors des vomissements et un affaiblissement progressif du cœur et de la respiration.

Expérience 47. ... 5 novembre. Cobaye. 710 gr. Erosion superficielle sur une surface de $6\%_{m^2,0}$ par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche. On lave la partie érodée avec du sérum physiologique qui reste en contact pendant 3 minutes. Puis, on applique pendant 2 minutes une solution de 2 gouttes de venin de cobra à 1 p. 5 et 10 gouttes d'une solution d'*acide nucléique* à 4 %. Lavage et deuxième application de sérum pendant

2 minutes. On renouvelle l'application de *venin de cobra* et d'*acide nucléique* dans les mêmes conditions, pendant 5 minutes. Enfin, on lave la surface avec sérum, savon, eau courante et on maintient sur la peau par deux sutures un pansement de coton et de gaze sous lequel on fait pénétrer du sérum toutes les demi-heures jusqu'à la mort qui a lieu 1 h. 37 m. après la seconde application de venin et d'acide nucléique. Vers la fin, la respiration est très angoissée.

Expérience 48. — 7 novembre. Cobaye. 630 gr. On fait une pâte en délayant du glycogène dans un peu d'eau ordinaire, on laisse déposer pendant 12 minutes et on mêle un peu du magma avec du venin de cobra à 1/5. On attend 15 minutes avant d'utiliser le mélange.

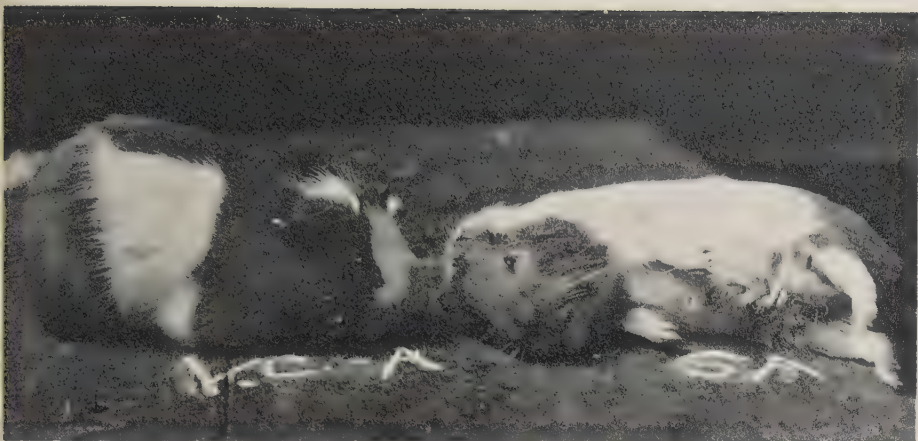
Erosion superficielle de 5%^m,25 par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche. La surface érodée est lavée au sérum physiologique qui reste sur cette surface pendant 3 minutes. On applique pendant 2 minutes le mélange de *venin de cobra* et de *glycogène*, et on lave de nouveau. Nouvelle application de sérum pendant 2 minutes suivie d'une seconde application du mélange venin et glycogène pendant 5 minutes. Enfin, on lave soigneusement au sérum, savon et eau courante. Coton et gaze maintenue à la peau par deux sutures croisées. On fait pénétrer du sérum deux fois de suite sous ce pansement à 30 minutes d'intervalle. Mort 2 heures 25 minutes après la seconde application du venin, sans aucun symptôme prémonitoire.

Expérience 49. — 4 novembre. Cobaye. Témoin. 730 gr. Erosion superficielle de 6%^m,15 par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche. Lavage de cette surface au sérum physiologique laissé en contact pendant 3 minutes. Puis deux applications successives de 2 minutes chacune, la première de *venin de cobra* à 1/5, la seconde de sérum physiologique ; on renouvelle pendant 5 minutes l'application du venin, suivie d'un lavage au sérum, savon et eau courante. Puis, on fixe coton et gaze à la peau par

deux sutures. Après 1 heure, on fait pénétrer $1\%_{m^3,0}$ du sérum sous le pansement deux fois de suite. Le cœur et les mouvements respiratoires faiblissent et s'arrêtent ensemble 2 heures après la seconde application de venin.

Expérience 50. — 6 novembre. Cobaye. 640 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche, sur une surface de $5\%_{m^3,33}$. Lavage de la partie érodée avec du sérum physiologique, suivi d'une application pendant 3 minutes de solution d'adrénaline à 1 p. 1.000. Lavage au sérum. Application de *venin de cobra* à 1 p. 5 pendant 3 minutes, remplacée, après lavage, par une seconde application d'adrénaline de 2 minutes. Enfin, nouvelle application de venin pendant 4 minutes, suivie d'un lavage au sérum, savon et eau courante. Fixation à la peau d'un pansement de coton et de gaze maintenu par deux sutures croisées. L'expérience est finie à 10 heures le matin. De 10 h. 45 m. à 12 h. 15, on fait pénétrer chaque demi-heure, sous le pansement, $1\%_{m^3,0}$ d'une solution d'adrénaline à 1 p. 4.000; de 12 h. 45 à 20 h. 30, chaque demi-heure $1\%_{m^3,0}$ d'adrénaline à 1 p. 5.000 ; à 21 h. 30, 23 h., 1 h., et 3 h. 30, $1\%_{m^3,0}$ d'adrénaline à 1 p. 8.000. Le 7 novembre, à 3 h. 30 du matin, on cesse les instillations. A 19 h., 21 h., 23 h., et 1 h. le 6 novembre, et à 10 h., 11 h. et à midi le 8 novembre, on fait au cobaye une injection sous-cutanée de $1\%_{m^3,5}$ de sérum physiologique. Le 6 novembre, à 18 h. 30, dyspnée et excitation nerveuse ; à 22 h., le même soir, vomissements peu fréquents. Le 7 novembre, le cobaye est normal. Le matin du 8 novembre, l'animal, malade, vomit, refuse la nourriture ; à 17 h. même état, sans menaces de mort imminente. Trouvé mort le 9 novembre à midi, 60 heures après l'application du venin.

Expérience 51. — 10 novembre. Cobaye. Témoin. 480 gr. Erosion superficielle de $4\%_{m^3,05}$ par grattage de l'épiderme de la face interne de la cuisse postérieure gauche. Lavage de la surface érodée avec du sérum physiologique qui reste en contact 3 minutes. Application pendant 3 minutes de *venin*



Protection exercée par l'adrénaline contre le venin de cobra.

Peau érodée. Application de venin. A gauche : animal préservé par une application locale d'adrénaline ; à droite : animal témoin, mort des suites de l'inoculation du venin.



Protection exercée par l'adrénaline contre la toxine tétanique. Le témoin à droite qui n'a pas reçu d'adrénaline présente de la raideur de la patte inoculée.

de cobra à 1 p. 15, suivie d'un lavage au sérum physiologique. Puis, sérum pendant 3 minutes, remplacé par du venin de cobra à 1 p. 15 pendant 4 minutes. Enfin, lavage de la surface au sérum, savon et eau courante. Coton et gaze fixés à la peau par deux sutures. Au bout d'une heure, on fait pénétrer sous le pansement 1%^m,0 de sérum et on renouvelle cette manœuvre toutes les heures. 1 heure 30 avant la mort, le cobaye paraît malade ; il est dyspnéique. Les respirations deviennent irrégulières, progressivement plus faibles et cessent 4 heures 20 minutes après la seconde application de venin.

Expérience 52. — 10 novembre. Cobaye. 460 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche sur une surface de 3%^m,75. On lave la partie érodée au sérum physiologique, puis on applique une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000 pendant 3 minutes. On lave avec soin la plaie que l'on recouvre pendant 3 minutes de *venin de cobra* à 1 p. 15. La surface est lavée, et la solution d'adrénaline à 1 p. 1.000 est de nouveau appliquée pendant 3 minutes ; lavage au sérum. Enfin, on applique pendant 4 minutes le venin de cobra à 1 p. 15. On lave soigneusement avec sérum, savon et eau courante ; pansement de coton et de gaze fixé à la peau par deux sutures. Le pansement est humecté toutes les 30 minutes pendant 2 heures, puis chaque heure, et plus tard, pendant 2 jours, à des intervalles graduellement espacés jusqu'à 3 heures. L'animal est complètement préservé de l'intoxication dont il ne présentera à aucun moment le moindre symptôme. Photographie prise après 72 heures.

Expérience 53. — Novembre. Cobaye. Témoin. 340 gr. Erosion superficielle de 1%^m,0 par grattage de l'épiderme à la patte postérieure droite du dos. Après 2 minutes, application de *venin de cobra* à 1 p. 40 pendant 65 minutes. Lavage pendant 3 minutes avec un tampon de coton, savon et eau courante. Enfin, application de coton et de gaze

à la peau maintenus par 2 sutures superficielles. Ce pansement est humecté périodiquement au sérum physiologique. L'animal est moribond 3 heures après le début de l'application de venin, et 4 heures 20 minutes après le cœur et les mouvements respiratoires s'arrêtent ensemble.

Expérience 54. — Novembre. Cobaye. 350 gr. Erosion par grattage de l'épiderme à la partie postérieure droite du dos, sur une surface de $1\frac{1}{m}^2,05$. Application 2 minutes après de *venin de cobra* à 1 p. 40 pendant 75 minutes. Puis, lavage pendant 3 minutes avec un petit tampon de coton, savon et eau courante. Enfin, pansement avec coton et gaze fixés à la peau par deux sutures et humectés périodiquement par des applications renouvelées avec $1\frac{1}{m}^3,0$ d'adrénaline à 1, puis à 3 p. 1.000. Le cobaye est définitivement préservé et n'a présenté à aucun moment le moindre symptôme.

D

Absorption des toxines **Fixation rapide de la toxine tétanique** **Préservation par l'adrénaline**

J'ai utilisé la toxine tétanique et opéré sur le cobaye. Je me suis placé dans les mêmes conditions que celles réalisées à propos du venin de cobra. En négligeant les tâtonnements inévitables, j'ai fait deux expériences complètes et démonstratives. Chaque expérience a comporté deux animaux. Un animal recevait d'abord de l'adrénaline en application locale sur la peau érodée, puis la toxine tétanique. Un second animal, témoin, ne recevait que la toxine tétanique ; l'adrénaline

était remplacée par du sérum physiologique ou, dans quelques cas, par une solution d'acide nucléique qui *in vitro* neutralise la toxine.

Mes expériences prouvent deux faits intéressants :

1° Une seule application pendant quelques instants sur la peau érodée de toxine tétanique, application suivie d'un lavage prolongé et très méticuleux, au sérum, puis à l'eau ordinaire et au savon, suffit pour déterminer, après plusieurs jours d'incubation, le tétanos. La toxine tétanique est donc très rapidement fixée par l'organisme.

2° L'adrénaline empêche l'absorption de la toxine tétanique. L'animal peut être complètement préservé et ne présente à aucun moment le moindre symptôme.

Bien des inconnus subsistent encore. Peut-être serait-il possible pour la toxine tétanique comme pour les venins, d'utiliser avec succès l'adrénaline en applications tardives. Mais les expériences avec la toxine tétanique sont assez délicates en raison de la difficulté de préparer une toxine stable. Il est souvent très difficile de fixer la dose convenable. Je n'ai pas pu continuer mes expériences en ce moment dans cette direction.

Expérience 55. — 19 novembre. Cobaye, 640 gr. Témoin. Erosion superficielle par grattage de la peau de face interne de la cuisse postérieure gauche sur une surface de $4\frac{c}{m}^2,5$. Quatre applications successives alternées, chacune pendant 4 minutes, deux de sérum physiologique, deux de *toxine*

tétanique, pure, non diluée. Lavage au sérum, au savon et à l'eau courante. Fixation à la peau d'un pansement de coton et de gaze par des sutures superficielles. Le 21 novembre, avivement de l'érosion de la même surface qui est humectée avec du sérum. Le 22 novembre, animal très sensible aux excitations tactiles et au bruit ; un peu de raideur du membre postérieur gauche ; marche difficile. Le 23 novembre, membre gauche (postérieur) complètement raide, immobilisé. Le 24 novembre, même état. Le 25 novembre, même état, membre en extension.

Expérience 56. — 19 novembre. Cobaye. 570 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche sur une surface de $3\frac{1}{2}\%$. Applications pratiquées selon la technique de l'expérience. Adrénaline à 1 p. 1.000, *toxine tétanique* pure ; chaque application maintenue 4 minutes. Lavage au sérum physiologique, au savon et à l'eau courante ; pansement au coton et à la gaze fixé à la peau par des sutures superficielles. Le 21 novembre, érosion superficielle de la même surface qui est ensuite humectée trois fois par jour avec de l'adrénaline à 1 p. 1.000. Aucun symptôme ; pas de raideur. Le 24 novembre, pas de raideur. Le 25 novembre, l'animal est normal et ne présente aucune contracture.

Expérience 57. ... 11 décembre. Cobaye. 610 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche sur une surface de $4\frac{1}{2}\%$. Quatre applications sur la surface érodée alternées et de 4 minutes chacune, d'abord d'une solution saturée d'*acide nucléique*, puis de *toxine tétanique*. Chaque application est suivie d'un lavage au sérum, enfin la surface est bien lavée au sérum, savon et eau courante.

Le 14 décembre, raideur du membre postérieur gauche.

Le 15 décembre, beaucoup de raideur, mais non généralisée.

Le 16 décembre, tétanos généralisé.

Le 17 décembre, mort.

Expérience 58. — 13 décembre. Cobaye. Témoin. 650 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche sur une surface de $4\frac{1}{2}\text{m}^2,5$. On fait alterner, sur la surface érodée, quatre applications de 4 minutes chacune, deux de sérum physiologique et deux de *toxine tétanique* pure. Chaque application est suivie d'un lavage au sérum et la dernière d'un lavage au sérum, savon et eau courante. Fixation à la peau d'un pansement de coton et de gaze qui est humecté trois fois par jour au sérum.

Le 17 décembre, un peu de raideur.

Le 18 décembre, raideur caractéristique.

Le 18 décembre, raideur plus accusée encore.

Le 20 décembre, raideur plus accusée encore.

Le 21 décembre, raideur plus accusée encore.

Le 22 décembre, raideur plus accusée encore. L'animal survit et la contracture disparaît progressivement.

Expérience 59. — 15 décembre. Cobaye. 610 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne de la cuisse postérieure gauche sur une surface de $4\frac{1}{2}\text{m}^2,5$. Quatre applications alternées, sur la surface érodée, pendant 4 minutes chacune, deux d'adrénaline à 1 p. 1.000, deux de *toxine tétanique*. Chaque application est suivie d'un lavage au sérum physiologique, et la dernière d'un lavage au sérum, au savon et à l'eau courante. Fixation à la peau d'un pansement humecté d'adrénaline à 1 p. 1.000 et maintenu imprégné, toutes les 2 h. 30, d'adrénaline à 1. p. 2.000. Pas de raideur. Aucun symptôme de tétanos. L'animal est définitivement préservé.

E

Absorption des matières colorantes

J'ai utilisé les matières colorantes suivantes : bleu de méthylène, vert de méthyle, carmin aluné, fuchsine, rouge de Bordeaux. Mes expériences ont été faites sur le cobaye. Une érosion était faite à la peau de la face interne des deux cuisses. D'un côté, on appliquait successivement, avec les précautions déjà décrites, l'adrénaline et la matière colorante. De l'autre côté, on remplaçait l'adrénaline par du sérum physiologique. Puis, on comparait, après un certain temps, des deux côtés, l'absorption de la matière colorante, soit par le simple aspect de la peau, soit après prélèvement et fixation des tissus. On pouvait ainsi déterminer la pénétration en profondeur de la matière colorante. L'adrénaline s'oppose à la pénétration des matières colorantes.

Expérience 60. — 15 octobre. Cobaye. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne des cuisses postérieures droite (a) et gauche (b), de manière à provoquer l'écoulement non pas vraiment de sang, mais d'une sérosité à peine teintée en jaune. Cette surface d'érosion mesure $2\frac{1}{2}\text{cm}^2$. On lave les parties érodées et applique pendant 2 minutes une solution d'adrénaline à 1-1.000 sur la surface (a). Puis, on lave, et applique pendant 30 secondes, une solution claire de *bleu de méthylène*. Sur la surface (b), pendant 2 minutes, on applique du sérum physiologique, puis, pendant trente secondes, la solution de bleu. Finalement, on lave chaque surface. Les deux surfaces restent tout d'abord également colorées ; puis, la surface (b) devient rouge, tandis que la surface (a) conserve sa teinte bleue

primitive pendant 30 minutes ou plus. On fait une photographie en couleur des deux surfaces, de manière à pouvoir comparer leur coloration.

ABSORPTION DES MATIÈRES COLORANTES

QUANTITÉ de matière colorante absorbée ou non	COTÉ SÉRUM	COTÉ de l'application de l'adrénaline
Vérifiée par l'aspect de la peau érodée.	Coloration nulle.	Forte coloration ; pas d'absorption.
Vérifiée sur des coupes.	Forte coloration.	Coloration nulle.
Vérifiée par l'aspect du tissu sous-cutané.	Forte coloration.	Coloration nulle.
Matière colorante non absorbée et reprise par un lavage.	Coloration nulle.	Liquide très coloré.

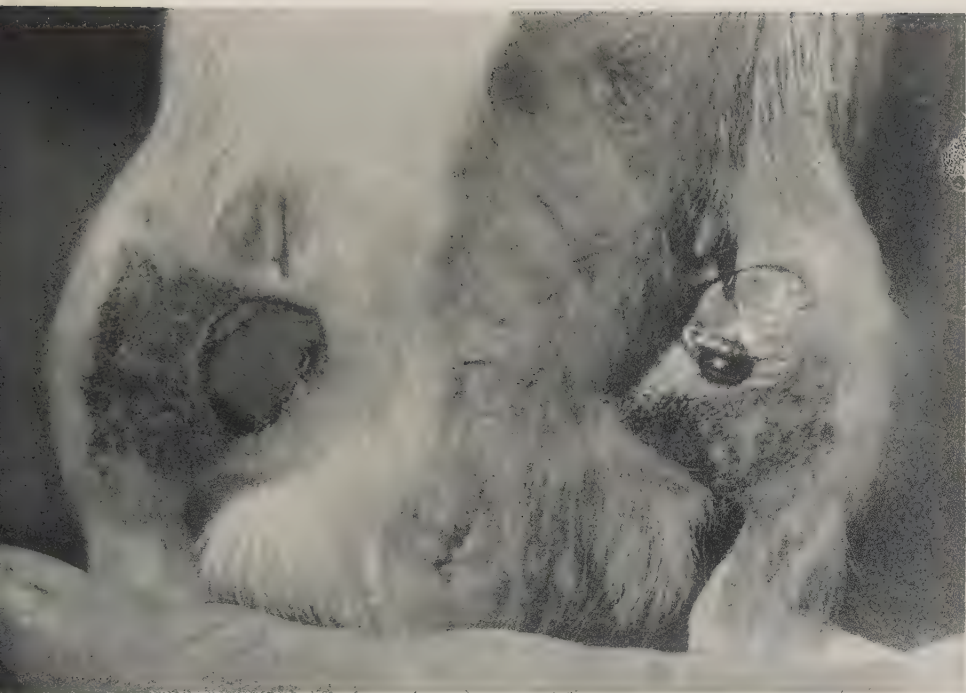
Expérience 61. — 5 juillet, Cobaye. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne des cuisses postérieures gauche (a) et droite (b). Chaque érosion mesure $6\text{m}^2,75$. On applique pendant 2 minutes une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000 sur la surface (a) et pendant le même temps sur la surface (b) une solution de sérum physiologique. Puis, on lave les surfaces et sur chacune, on applique 7 minutes $0\text{m}^3,2$ d'une solution saturée de *bleu de méthylène*. On lave ensuite chaque surface avec un petit tampon de coton plongé dans un tube contenant $7\text{m}^3,0$ de sérum physiologique. La couleur dans le tube contenant la solution correspondant à la surface (a) est beaucoup plus foncée que celle du tube correspondant à la surface (b). Il faut ajouter au tube (a) $6\text{m}^3,5$ de sérum pour obtenir une solution de même intensité que celle du tube (b). Enfin, on enlève la peau entièrement jusqu'aux muscles sous les surfaces (a) et (b). Les coupes fixées et éclaircies par la méthode Spal-

teholtz — avec l'alcool, l'eau oxygénée, Benzol et huile d'Isofrol — montrent dans un cas (a) une absence complète de couleur ; les capillaires paraissent fermés. Dans l'autre cas (b), beaucoup de couleur est visible dans les vaisseaux qui sont ouverts et dans les tissus. J'ai aussi pratiqué des coupes fines sur des pièces incluses à la paraffine. On peut conclure de ces constatations histologiques que l'adrénaline empêche la pénétration des couleurs dans la circulation superficielle.

Expérience 62. — 5 juillet. Cobaye utilisé dans l'expérience (61).

Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne des cuisses postérieures gauche (a) et droite (b) sur une surface chacune de $6\frac{1}{2}\%$. Les plaies sont lavées au sérum physiologique, puis séchées. On applique une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000 sur la surface (a) et du sérum sur la surface (b), pendant 2 minutes et on lave. Puis, on applique sur chaque surface une solution saturée de *bleu de méthylène* pendant 7 minutes. Enfin, on lave et on enlève la peau entièrement jusqu'aux muscles sous les surfaces (a) et (b). Photographie (5, p. 81) prise immédiatement après. La couleur des tissus situés sous la surface (a) est d'un bleu beaucoup moins intense que sous la surface (b). En résumé, sous la surface (b), les tissus sont colorés et congestionnés, alors qu'ils sont clairs et exsangues sous la surface (a).

Expérience 63. — 1^{er} octobre. Cobaye de 505 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne des cuisses postérieures droite (a) et gauche (b), sur une surface chacune de $4\frac{1}{2}\%$. On applique pendant 2 minutes sur la surface (a) une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000 et sur la surface (b) du sérum, et on lave les deux plaies. Puis, sur chaque plaie, on applique $0\frac{1}{2}\%$ de *carmin aluné* pendant 7 minutes. Après lavage, on enlève la peau sous les surfaces (a) et (b) jusqu'au fascia sous-musculaire. La couleur des régions qui restent est très différente ; sous (a) la couleur



Applications sur un même cobaye en deux endroits symétriques
érodés de matière colorante.

Du côté droit l'adrénaline a empêché l'absorption. Après avoir avivé les parties érodées on constate que du côté gauche où l'adrénaline n'a pas été appliquée la coloration des tissus sous-jacents est infiniment plus grande que du côté droit qui a été soumis à l'influence de l'adrénaline.

est presque absente, les tissus sont pâles, les vaisseaux contractés (effet vaso-moteur de l'adrénaline). Sous (b), l'aspect est sanglant au bord, et pourpré au centre sur le fascia. Une photographie montre les différences.

Expérience 64. — 5 juillet. Cobaye, 540 gr. Erosion superficielle sur une surface de $2\frac{2}{3}\%$ par grattage de la peau de la face interne des cuisses postérieures droite (a) et gauche (b). Pendant 2 minutes, on applique sur la surface (a) une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000. Puis, on lave bien et pendant 7 minutes, on applique $0\frac{2}{3}\%$ d'une solution saturée de *vert de méthyle*. Sur la surface (b), on applique pendant 2 minutes du sérum physiologique ; on lave, sèche, et on applique la même quantité de *vert de méthyle* pendant 7 minutes. Puis, on lave bien chaque surface avec un petit tampon de coton et une même petite quantité de sérum, $3\frac{3}{4}\%$. On exprime ensuite avec soin le liquide de lavage qu'on recueille dans des tubes de même calibre. On compare les teintes. La couleur dans le tube (a) est beaucoup plus foncée que celle dans le tube (b) à la lumière directe du jour.

Expérience 65. — 5 juillet. Cobaye déjà utilisé dans l'expérience 61. Erosion superficielle sur une surface de $6\frac{3}{4}\%$ par grattage de la face interne des cuisses postérieures droite (a) et gauche (b). Sur la surface (a), on applique pendant 2 minutes une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000. Lavage au sérum et séchage. Puis, pendant 7 minutes, on applique $0\frac{2}{3}\%$ d'une solution saturée de *bleu de méthylène*. Sur la surface (b), on dépose pendant 2 minutes du sérum physiologique, puis pendant 7 minutes la même quantité d'une solution saturée de *bleu de méthylène*. On lave bien chaque surface avec un petit tampon de coton et une même petite quantité de sérum, $7\frac{3}{4}\%$. On exprime ensuite avec soin le liquide de lavage qu'on recueille dans des tubes de même calibre. On compare les teintes. La couleur dans le tube (a) est beaucoup plus foncée que dans le tube (b).

Mesure de l'intensité: le tube (a) contient $7\%_{m^3},025$ de solution; le tube (b) contient $7\%_{m^3},0$ de solution. La couleur du tube (b) contenant $7\%_{m^3},0$ sans adjonction est égale à la couleur du tube (a) contenant $7\%_{m^3},025$ plus $7\%_{m^3},475$ de sérum. La différence est considérable.

Expérience 66. — 7 juillet. Cobaye. Témoin. 715 gr. Erosion sur une surface de $6\%_{m^2},75$ par grattage de l'épiderme de la face interne de la cuisse postérieure gauche. Application pendant 4 minutes sur cette surface de $0\%_{m^3},1$ (quantité suffisante pour la couvrir) d'une solution saturée de *sulfate de strychnine* dans la solution aqueuse de *bleu de méthylène*. Puis on lave bien la surface avec un petit tampon de coton et une même petite quantité de sérum, $3\%_{m^3},0$. On exprime ensuite avec soin le liquide de lavage qu'on recueille dans un tube de verre (a). Six minutes après, convulsions et opisthotonos. Deux heures plus tard, tout symptôme a disparu, le cobaye est redevenu normal.

Expérience 67. — 7 juillet. Cobaye. 570 gr. Erosion sur une surface de $6\%_{m^2},75$ par grattage de l'épiderme de la face interne de la cuisse postérieure gauche. Application d'une solution saturée d'*ergotinine* pendant 2 minutes. Lavage au sérum et séchage. Puis application pendant 4 minutes de $0\%_{m^3},1$ de la *solution saturée de strychnine* et *bleu de méthylène* utilisée dans l'expérience (66). Lavage de la surface avec un petit tampon de coton et $3\%_{m^3},0$ de sérum dans un tube de verre (b). Convulsions générales et opisthotonos 7 minutes après. Comparaison des couleurs : couleur (a) est égale à couleur (b) (voir expérience 66) ; l'*ergotinine* n'a rien fait.

Expérience 68. — 7 juillet. Cobaye. 570 gr. Erosion sur une surface de $6\%_{m^2},75$ par grattage de l'épiderme de la face interne des cuisses postérieures droite (a) et gauche (b). Sur la surface (a) pendant 2 minutes, on applique du sérum physiologique et de suite pendant 5 minutes $0\%_{m^3},02$ d'une

solution saturée de *bleu de méthylène*. Sur la surface (b), pendant 2 minutes, on applique une solution d'*ergotinine* à 1 p. 1.000. On lave au sérum, puis on sèche. Puis, pendant 5 minutes, on applique 0‰³,02 d'une solution saturée de *bleu de méthylène*. On lave chaque surface avec un petit tampon de coton et une même petite quantité de sérum, 5‰³,0. On exprime ensuite avec soin le liquide de lavage qu'on recueille dans des tubes de même calibre. On compare les teintes. La couleur de (a) est égale à la couleur de (b). L'*ergotinine* n'a rien fait.

Expérience 69. — 9 juillet. Cobaye. 540 gr. Erosion d'une surface de 4‰²,5 par grattage de l'épiderme de la face interne des cuisses droite (a) et gauche (b). Sur la surface (a) pendant 2 minutes, application de l'eau salée, et immédiatement après pendant 5 minutes de 0‰³,02 d'une solution saturée de *bleu de méthylène*. Sur la surface (b) pendant 2 minutes application d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000, suivie d'un lavage au sérum et séchage. Puis, pendant 5 minutes application de 0‰³,02 d'une solution saturée de *bleu de méthylène*. On lave bien chaque surface avec un petit tampon de coton et une même petite quantité de sérum, 5‰³,0. On exprime ensuite avec soin le liquide de lavage qu'on recueille dans des tubes de même calibre. On compare les teintes. La couleur du tube (a) est beaucoup moins foncée que celle du tube (b). La couleur du tube (b) contenant 3‰³,75, plus 4‰³,0 de sérum, est égale à la couleur du tube (a) contenant 3‰³,75.

Expérience 70. — 30 septembre. Cobaye. 585 gr. Erosion sur une surface de 4‰²,5 par grattage de l'épiderme de la face interne des cuisses postérieures droite (a) et gauche (b). Application sur la plaie (a) pendant 2 minutes de sérum physiologique, suivie d'une application de 0‰³,02 d'une solution saturée d'*encre de Chine* pendant 5 minutes. Sur la plaie (b), pendant 2 minutes, application d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000 immédiatement suivie d'une appli-

cation de $0\%_{m^3},02$ d'une solution saturée d'encre de Chine. Puis, on lave bien chaque surface avec un petit tampon de coton et une même petite quantité de sérum, $3\%_{m^3},0$. On exprime ensuite avec soin le liquide de lavage qu'on recueille dans des tubes de même calibre. On compare les teintes. La couleur dans le tube (b) est beaucoup plus foncée que celle du liquide contenu dans le tube (a).

Expérience 71. — 1^{er} octobre. Cobaye. 505 gr. Erosion sur une surface de $4\%_{m^2},5$ par grattage de l'épiderme de la face interne des cuisses postérieures droite (a) et gauche (b). Sur la surface (a), on applique pendant 2 minutes du sérum physiologique et aussitôt après, pendant 5 minutes, $0\%_{m^3},02$ d'une solution saturée de solution filtrée de *carmin aluné*. Sur la surface (b), on applique pendant 2 minutes une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000, puis après lavage, on applique pendant 5 minutes $0\%_{m^3},02$ de la même solution de *carmin aluné*. Puis, on lave bien chaque surface avec un petit tampon de coton et une même petite quantité de sérum, $3\%_{m^3},0$. A la fin de l'expérience, la couleur rouge dans le tube (b) est plus foncée que celle du liquide du tube (a), mais 2 ou 3 minutes après vire au bleu, le *carmin aluné* étant oxydé.

Expérience 72. — 3 octobre. Cobaye. 565 gr. Erosion superficielle par grattage de la peau de la face interne des cuisses postérieures droite (a) et gauche (b) sur une surface de $4\%_{m^2},5$. Application sur la plaie (a) pendant 2 minutes de sérum physiologique, suivie d'une application pendant 5 minutes de $0\%_{m^3},02$ d'une solution saturée et filtrée de *rouge de Bordeaux*. Sur la plaie (b) pendant 2 minutes application d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000 ; puis application de rouge de Bordeaux. Puis, on lave chaque surface avec un petit tampon de coton et une même petite quantité de sérum, $3\%_{m^3},0$. On exprime ensuite avec soin le liquide de lavage qu'on recueille dans des tubes de même calibre. On compare les teintes. La couleur dans le tube (a) est à peu près semblable à la couleur dans le tube (b) ; probablement,

le rouge de Bordeaux étant de teinte très voisine de celle de l'hémoglobine, la quantité notable de cette dernière existant dans le tube (a) altère les résultats. Le chauffage des tubes augmente la différence. La couleur dans (b) est plus foncée que dans (a), car l'hémoglobine est détruite, et cette destruction modifie la teinte générale.

Expérience 73. — 7 octobre. Cobaye. 729 gr. Erosion superficielle sur une surface de $4\frac{1}{m}^2,5$ par grattage de la peau des cuisses postérieures droite (a) et gauche (b). On applique du sérum physiologique sur la plaie (a) pendant 2 minutes, puis pendant 5 minutes $0\frac{1}{m}^102$ d'une solution de *fuchsine*. On lave bien chaque surface avec un petit tampon de coton et une même petite quantité de sérum, $3\frac{1}{m}^3,0$. On exprime ensuite avec soin le liquide de lavage qu'on recueille dans des tubes de même calibre. La couleur dans le tube (a) est beaucoup moins foncée que celle du tube (b). On fait une *photographie en couleur* des échantillons colorés des eaux de lavage obtenues dans les expériences 61, 70, 79.

Les dix expériences exposées ci-dessus démontrent par des mesures comparées qu'une matière colorante est absorbée en quantité beaucoup moindre par une surface soumise à l'action de l'adrénaline que par une surface témoin.

L'ergotinine est sans action.

CHAPITRE IV

ROLE PROTECTEUR DE L'ADRÉNALINE

Influence de l'adrénaline sur l'absorption par les muqueuses

J'ai expérimenté sur le chien et sur le cobaye. J'ai étudié sur ces animaux l'absorption par les muqueuses, linguale, gastrique, intestinale (intestin grêle, appendice, rectum). J'ai recherché plus particulièrement l'influence de l'adrénaline sur l'absorption des matières colorantes, des solutions salines à diverses concentrations et de l'adrénaline elle-même. J'ai observé des résultats absolument comparables à ceux constatés pour la peau. L'adrénaline s'oppose à l'absorption. J'ai fait quelques expériences en utilisant la strychnine. L'action protectrice est un fait général et constant.

A

Absorption par la langue

J'ai opéré tantôt sur la muqueuse normale, tantôt sur la muqueuse érodée. Toujours mes essais ont été comparatifs. Avec la strychnine, il faut deux animaux. L'absorption des matières colorantes peut être suivie comparativement sur les deux moitiés de la langue d'un même animal.

a) SANS ÉROSION :

Expérience 74. — 13 novembre. Chien, 8 kilos. Sous l'anesthésie chloroformique, on dégage la *langue* de la bouche et on la fixe par trois points de suture : un à la pointe et deux sur les côtés. Sur une surface de $4\text{ cm}^2,5$ délimitée sur la face inférieure, on applique pendant 10 minutes avec un peu de frottement une solution saturée de sulfate de strychnine. Lavage. Aucun symptôme. (Anesthésie suspendue.)

b) AVEC ÉROSION :

Expérience 75. — 12 novembre. Chien. Témoin, 4 kilos. Sous le chloroforme, la *langue* est tirée et maintenue par des sutures de la même façon que dans l'expérience 74. Une photographie montre le dispositif expérimental. Erosion de l'épithélium par grattage à l'aide d'une lame de rasoir sur une surface de $2\text{ cm}^2,75$, située à la face intérieure de la langue. Pas de sang exsudé. Application de sérum physiologique pendant 4 minutes, suivie d'une application d'une solution saturée de *sulfate de strychnine* de 5 minutes. Lavage

au sérum, laissé en contact pendant 3 minutes. Enfin, nouvelle application du sulfate de strychnine pendant 2 minutes et lavage. Trois minutes plus tard, mouvements convulsifs de la bouche et au bout de 6 minutes convulsions généralisées. La tête et tous les membres sont raidis. Opisthonos pendant 1 heure. Animal normal le lendemain.

Expérience 76. — 12 novembre. Chien, 4.500 gr. Sous le chloroforme, découverte de la langue selon le même procédé. Erosion superficielle de 3_m²,0 par grattage de l'épithélium sur la face inférieure de l'organe. Pas de sang exsudé. Application pendant 4 minutes sur la surface érodée d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000, suivie de lavage, séchage, puis application d'une solution saturée de *sulfate de strychnine* pendant 5 minutes. Lavage et nouvelle application d'adrénaline pendant 3 minutes, puis, de nouveau, sulfate de strychnine pendant 3 minutes et application finale d'adrénaline, précédée d'un lavage. Séchage. L'animal reste normal ; pas de convulsions, ni de raideur.

L'action empêchante de l'adrénaline sur l'absorption s'exerce sur la circulation superficielle de la langue comme sur celle de la peau. Les substances non corrosives ne sont pas absorbées à la surface de la langue non érodée. Dans ces expériences, on voit que l'animal témoin, quoique ne recevant que les 7/8 de la quantité de strychnine donnée à l'autre, a néanmoins pendant longtemps des convulsions très graves, tandis que l'adrénaline protège l'autre animal.

Accessoirement, ces faits montrent que la circulation superficielle de la langue est beaucoup plus riche et active que celle de la peau, car les mêmes symptômes sont provoqués par une plaie 20 fois plus petite que dans le cas d'une érosion cutanée, chez le cobaye. Voir (pour comparer) expériences 8 et suivantes.

B

Absorption par l'estomac et les différentes parties de l'intestin

La méthode comparative est très simple. Sur un même animal, chien ou lapin, on isole deux segments au moyen de pinces et de ligatures, en ayant bien soin que les segments soient aussi identiques que possible à tous les points de vue et en respectant avec soin leur innervation et leur vascularisation. De plus, des précautions spéciales sont prises pour éviter la dessiccation et le refroidissement des parties.

On commence par pratiquer un lavage à l'eau salée pour enlever le contenu, puis on injecte des deux côtés, soit la matière colorante en solution, soit les solutions salines dont on veut suivre l'absorption. D'un côté, on a fait au préalable une injection d'adrénaline qu'on retire après un intervalle déterminé. De l'autre côté, l'injection d'adrénaline est remplacée par une injection de sérum physiologique. Après un certain intervalle, on enlève par aspiration les solutions injectées. On excise ensuite les parties soumises à l'investigation et on les fixe au formol, de manière à pouvoir déterminer ultérieurement le degré d'absorption. On compare la coloration des liquides retirés par aspiration. On essaye de déterminer par divers moyens les quantités de matières colorantes et de solution saline qui ont été absorbées ou non. En ce qui concerne l'adrénaline, il est facile en injectant dans une veine

le liquide retiré des anses intestinales de constater qu'elle n'a pas été absorbée et qu'elle n'a pas perdu ses propriétés. Son absorption au niveau des muqueuses est manifestement nulle. Si donc, l'adrénaline est inoffensive, sauf en injection intra-veineuse, c'est parce qu'elle ne pénètre pas en raison de ses propriétés vaso-constrictives. L'adrénaline s'oppose à la pénétration de toute substance, y compris l'adrénaline elle-même.

Il est important de souligner les comparaisons suivantes. La muqueuse linguale érodée absorbe au moins vingt fois plus rapidement que la peau érodée. La peau et la muqueuse linguale non érodées n'absorbent pas ou absorbent peu, au moins dans les conditions où je me suis placé. Une mention spéciale doit être faite en faveur de l'appendice. La muqueuse normale de cet organe absorbe au moins vingt fois plus rapidement que la muqueuse normale des autres parties de l'intestin. Une petite partie de l'appendice absorbe autant qu'une anse intestinale de très grande capacité.

Expérience 77. — 17 novembre. Chien de 18 kilos. Après incision de la paroi abdominale, l'estomac est attiré doucement au dehors. Au moyen de trois longues pinces introduites en respectant l'artère coronaire et les nerfs (qui sont laissés en dehors), on accole l'une à l'autre la paroi antérieure et la paroi postérieure de l'estomac, isolant ainsi deux segments contigus dans cet organe. Le champ opératoire est recouvert avec des compresses mouillées de sérum tiède. Dans l'un des segments isolés, on fait à l'aide d'une grosse seringue et d'une aiguille, à travers la paroi, quelques injections de sérum physiologique et aspirations, jusqu'à ce que

le liquide ramené soit clair et propre. On pratique le même lavage dans l'autre segment. Tous deux ayant été vidés, on mesure leur capacité qui doit être la même de part et d'autre. On injecte alors dans l'un des segments (1) $1\frac{0}{m}^3$,0 d'adrénaline à 1 p. 1.000 et $1\frac{0}{m}^3$,0 de sérum physiologique ; dans l'autre (2) $2\frac{0}{m}^3$,0 du sérum.

Quantité de liquide retiré par aspiration au bout de 20 minutes :

dans le segment (1) : $2\frac{0}{m}^3$,0,

dans le segment (2) : $1\frac{0}{m}^3$,7.

Le coefficient d'absorption pendant ces 20 minutes a donc été :

pour (1) : nul, 0 %,

pour (2) : 15 %.

L'adrénaline s'oppose donc à l'absorption par l'estomac.

Expérience 78. — 20 novembre. Chien. 15 kilos. Même technique (77°). Mesure quantitative de l'absorption par la muqueuse gastrique.

Tableau de la rapidité d'absorption dans la grosse tubérosité de l'estomac (la circulation étant intacte).

Temps écoulé après l'injection en minutes	Quantités de liquide encore contenues dans les poches stomachales, en cm ³		Quantités p. 100 de liquide absorbés	
	côté adrénaline	côté sérum	côté adrenaline	côté sérum
0	2,0	2,0	0	0
5	2,025	1,9	0	5
10	2,025	1,825	0	8
20	2,0	1,75	0	12,5
25	2,0	1,625	0	18,5
30	2,0	1,55	0	22,5
35	2,0	1,5	0	25
40	1,95	1,2	2,5	40
50	1,72	0,975	14,0	52
60	1,7	0,825	15,0	57
75	1,65	0,60	17,5	70

J'ai cherché à déterminer quantitativement le pouvoir d'absorption de l'intestin dans ses diverses portions, duodénum, jéjunum, iléon, ainsi que dans l'appendice et le rectum, sans érosion de leur surface, avec et sans adrénaline. J'ai constaté qu'une seule injection de ce produit empêche l'absorption pendant longtemps. La solution d'adrénaline injectée, recueillie une heure plus tard, est encore active. Elle peut tuer (par syncope du cœur) un chien anesthésié au chloroforme.

L'adrénaline s'oppose à l'absorption de toute substance : alcaloïdes, matières colorantes, etc... Elle empêche sa propre absorption. Si on dépose dans une anse intestinale du sérum physiologique ou une solution hypertonique (2 à 5 %) de chlorure de sodium, le volume du liquide ne change pas. Il n'y a ni absorption, ni exsudation.

Expérience 79. — 25 octobre. *Cobaye*. 530 gr. Anesthésie à l'éther. Après incision de la paroi abdominale, le *duodénum* est attiré en dehors. Au niveau de sa portion moyenne, on place une ligature passant entre les arcades vasculaires et le tube intestinal, très serrée, de façon à oblitérer complètement la lumière de l'intestin. Deux centimètres en amont et en aval de cette ligature, on en passe deux autres semblables. Puis, avec une aiguille fine et une seringue, on injecte et aspire alternativement du sérum de part et d'autre de la ligature médiane. Ainsi sont isolés et lavés deux segments intestinaux de capacités égales (vérifiées par la mesure) et ayant leur vascularisation respectée. On injecte dans un des segments (1) au travers de la paroi 0‰³,3 d'adrénaline à 1 p. 1.000. Immédiatement après, on injecte dans l'autre segment (2) 0‰³,3 de bleu, plus 0‰³,3 de sérum physiologique. 25 minutes plus tard, on aspire complètement le contenu de

(1) ; puis, on lave l'intérieur du segment avec 5‰,0 qui sont recueillis dans un tube à essai (1°). Après un temps égal, aspiration du contenu du segment (2) et lavage avec 5‰,0 de sérum dans un tube à essai (2°). La coloration du liquide de lavage dans le tube 1° est beaucoup plus foncée que celle du liquide du tube 2°. On peut conclure que l'absorption dans le duodénum du cobaye soumis à l'influence de l'adrénaline est beaucoup moins rapide que l'absorption normale. L'adrénaline s'oppose à l'absorption.

Expérience 80. 19 octobre, Chien, 10 kilos. Anesthésie chloroformique. Après incision de la paroi abdominale, la portion initiale du *duodénum* est attirée au dehors. On incise longitudinalement l'intestin et on lave la surface muqueuse. Puis, on mesure deux surfaces égales (1) et (2), chacune de 2‰²,25. On applique pendant 2 minutes sur la surface (1) de l'adrénaline à 1 p. 1.000, et du sérum physiologique sur la surface (2). Deux minutes plus tard, on applique pendant 5 minutes sur chaque surface 0‰³,1 de bleu de méthyl. Enfin, on lave (1) et (2) séparément avec un petit tampon de coton et 8‰³,0 de sérum et on recueille les eaux de lavage dans deux tubes de même calibre 1° et 2°. La coloration du liquide du tube 1° (côté de l'adrénaline) est beaucoup plus foncée que celle du liquide du tube 2° (côté du sérum), le volume étant le même : 8‰³,0. Ces colorations deviennent égales si on ajoute aux 8‰³,0 du tube 1° une quantité de sérum de 7‰³,5, donc en diluant presque de moitié. L'adrénaline s'oppose à l'absorption duodénale chez le chien comme chez le lapin. Dans cette expérience, la circulation est intacte et les surfaces d'absorption ont les mêmes dimensions.

Expérience 81. — 24 octobre, Chien. 7.500 gr. Chloroforme. Après incision de la paroi abdominale, l'intestin grêle est attiré doucement en dehors. Au niveau de sa *portion duodénale*, on place une ligature passant dans une maille vasculaire du méso, très serrée, de façon à oblitérer complètement la lumière de l'intestin. En amont de cette ligature, on fait avec une grosse seringue et une aiguille, à travers la paroi, une injection de sérum physiologique destinée à chas-

ser le contenu intestinal. On exprime ensuite l'intestin avec les doigts pour refouler le liquide et on place une nouvelle ligature à 15 centimètres environ de la première. On pratique de même lavage et expression en aval de la première ligature et on place une troisième ligature à 15 centimètres. Ainsi sont isolés deux segments intestinaux contigus, séparés par des ligatures circulaires, la vascularisation du mésentère étant respectée. On injecte dans le segment 1° 1‰,0 de *bleu de méthylène*, plus 0‰,5 d'adrénaline à 1 p. 1.000. On fait diffuser le liquide dans tout le segment par un léger massage. Dans l'autre segment, on injecte de même 1‰,0 de bleu de méthylène, plus 0‰,5 de sérum. Après 15 minutes de séjour dans l'intestin, on lave soigneusement l'intérieur de chaque segment avec 20‰,0 de sérum, qui, après barbotage, est aspiré et placé dans un tube de verre. La coloration du côté de l'adrénaline est plus foncée que de l'autre côté. L'adrénaline a donc entravé l'absorption.

• *Expérience 82.* — 4 novembre. Chien, 7 kilos. Chloroforme. Après incision de la paroi abdominale, l'intestin grêle est attiré doucement en dehors (technique voir expérience 81). Au niveau de sa portion *jéjunale*, on place trois ligatures. On injecte dans un des segments (capacité 4‰,0) 0‰,3 d'adrénaline à 1 p. 1.000, plus 0‰,3 de *bleu de méthylène*. On injecte de même dans l'autre segment 0‰,3 de sérum physiologique, plus 0‰,3 de *bleu de méthylène*, 25 minutes après, on aspire le contenu et on lave bien l'intérieur de chaque segment avec 5‰,0 de sérum physiologique dans deux tubes de verre. On recueille les eaux de lavage dans deux tubes de même calibre. Le contenu du tube 1° (côté adrénaline) (5‰,5) est plus foncé que le contenu du tube 2° (côté sérum). Il est nécessaire de diluer avec 3‰,8 de sérum le contenu du tube 1° pour rendre sa coloration semblable à celle du liquide du tube 2°. Résultat comparable aux résultats obtenus dans le cas du duodénum.

Expérience 83. — 15 novembre. Chien. 4 kilos. Chloroforme. On isole deux segments du *jéjunum* de 9 centimètres de longueur chacun comme dans l'expérience 81. On injecte dans le segment (1°) $2\frac{3}{100}$ d'adrénaline à 1 p. 1.000, plus $2\frac{3}{100}$ de *sérum physiologique*. Dans l'autre segment (2°), on injecte $5\frac{3}{100}$ de *sérum*. On fait diffuser le liquide dans tout le segment par un léger massage. Après 20 minutes de séjour dans l'intestin, on aspire tout le contenu de chaque segment.

Quantité de liquide non absorbée :

1° (côté de l'adrénaline).....	$4\frac{3}{100}$,8
2° (côté du sérum).....	$3\frac{3}{100}$,1

Liquide absorbé :

1° (côté de l'adrénaline).....	4 %
2° (côté du sérum).....	38 %

Cette expérience est particulièrement intéressante du fait qu'elle est quantitative.

Expérience 84. — 19 novembre. Chien. 16 kilos. Chloroforme. Suivant la même technique que dans l'expérience 81, on isole deux segments du *jéjunum* longs de 15 centimètres chacun. Injection dans le segment 1° de $3\frac{3}{100}$ de *sérum physiologique*, plus $1\frac{3}{100}$ d'adrénaline à 1 p. 1.000. Dans le segment 2°, injection de $2\frac{3}{100}$ de *sérum*. On aspire les contenus des segments à différentes reprises pour déterminer la différence d'absorption entre les deux. On note les résultats suivants :

Minutes après l'injection	Quantités non absorbées		Quantités absorbées, p. cent	
	Segment 1° (côté adrénaline) en cm3	Segment 2° (côté sérum) en cm3	Segment 1° (côté adrénaline)	Segment 2° (côté sérum)
0	2,0	2,0	0	0
9	2,1	2,1	0	0
15	2,1	1,9	0	5
21	2,1	1,825	0	12,5
30	2,07	1,575	1,5	23,5
40	2,05	1,075	2,5	49,5

L'erreur due au liquide du lavage peut être estimée à 2 %.
 À la fin de l'expérience, l'incision des deux segments a montré qu'il n'y restait pas de liquide.

Expérience 85. — 14 janvier. Chien, 17 kilos. Laparotomie et isolement de trois segments du *jéjunum* longs de 10 centimètres chacun. Technique identique à celle de l'expérience 81. Injection dans les segments :

- (1) de 2‰³,0 d'une solution de *tyramine* à 1 p. 200,
- (2) de 2‰³,0 de sérum physiologique,
- (3) de 2‰³,0 d'eau salée à 2 p. 100.

15 minutes plus tard :

- Le segment (1) contient 1‰³,5 — absorption 25,0 %
- Le segment (2) contient 1‰³,25 — absorption 37,5 %
- Le segment (3) contient 3‰³,75 — transsudation 87,5 %

Expérience 86. — Même chien que celui utilisé dans l'expérience 85. Après incision abdominale, on isole deux segments du *jéjunum* longs chacun de 11 centimètres, suivant la technique employée dans l'expérience 81. Après lavage pour enlever le contenu du *jéjunum*, injection dans le segment (1) de 1‰³,0 de *pituîtrine*, établissements Byla (extrait aqueux tiré du lobe postérieur de l'hypophyse), plus 1‰³,0 de sérum physiologique. Dans le segment (2), injection de 1‰³,0 d'adrénaline à 1 p. 1.000, plus 1‰³,0 de sérum. Après un séjour d'une heure 5 minutes dans l'intestin, on aspire les contenus des segments. Du segment (2), côté de l'adrénaline, on retire 2‰³,0 de liquide. Du segment (1), côté de la pituitine, on retire 2‰³,0 de liquide. Du segment (1), côté de la pituitine, on retire 2‰³,0 de liquide ; il n'y a pas donc d'absorption d'un côté ni de l'autre. On perd accidentellement 1‰³,3 du liquide du segment (2). On injecte le reste, soit 0‰³,7, dans la saphène sous anesthésie chloroformique. Au bout de 30 secondes, le cœur se met en fibrillation ; les vaisseaux mésentériques ne battent plus. L'animal continue à respirer pendant 2 à 3 minutes, puis le cœur reprend ses battements.

Expérience 87. — 25 octobre. Chien. 16 kilos. Chloroforme. Après incision de la paroi abdominale, on isole, selon le procédé de l'expérience 81, deux segments de l'iléon longs chacun de 6 centimètres. Injection dans le segment 1° de 0‰³,5 d'adrénaline à 1 p. 1.000, plus 0‰³,5 de bleu de méthylène. Dans le segment 2°, injection de 0‰³,5 de sérum physiologique, plus 0‰³,5 de bleu de méthylène. Après 25 minutes de séjour dans l'intestin, on lave chaque segment avec 5‰³,0 de sérum et on place ces liquides de lavage dans deux tubes de verre. La coloration dans le tube 1° (côté de l'adrénaline) est beaucoup plus foncée que celle du liquide du tube 2° (côté du sérum).

Expérience 88. — 30 octobre. Chien. 19 kilos. Chloroforme. Après incision de la paroi abdominale, on isole deux segments de l'iléon suivant la technique employée dans l'expérience 81. Lavage préalable, par injection, avec 0‰³,5 d'adrénaline à 1 p. 1.000 dans le segment 1°, et avec 0‰³,5 de sérum physiologique dans le segment 2°, pendant 2 minutes chacun. On retire les deux liquides de lavage. On injecte ensuite dans le segment 1° 0‰³,3 d'adrénaline à 1 p. 1.000, plus 0‰³,3 de bleu de méthylène. Dans le segment 2°, injection de 0‰³,3 de sérum physiologique, plus 0‰³,3 de bleu de méthylène. 25 minutes plus tard, lavage de chaque segment avec 8‰³,0 d'eau salée. On recueille les liquides de lavage dans des tubes de verre de même calibre. La coloration dans le tube 1° (côté adrénaline) est plus foncée que celle du liquide du tube 2° (côté témoin). La couleur du liquide du tube 1° (8‰³,6) plus 12‰³,0 ajoutés est égale à la couleur du liquide du tube 2° (8‰³,6).

Expérience 89. — 31 octobre. Chien. 16 kilos. Chloroforme. Après incision de la paroi abdominale, suivant la technique employée dans l'expérience 81, on isole deux segments 1° et 2° de l'iléon, longs chacun de 6 centimètres. Injection préalable dans le segment 1° de 0‰³,5 d'adrénaline à 1 p. 1.000 et dans le segment 2° injection de 0‰³,5 de

sérum physiologique; dans chaque cas, le liquide est maintenu en contact pendant 3 minutes. Aspiration du contenu des deux segments. Puis injection dans le segment 1° de 0‰³,2 d'adrénaline à 1 p. 1.000, plus 0‰³,1 d'encre de Chine pure, plus 0‰³,3 de sérum physiologique au total : 0‰³,6. Dans le segment 2°, injection de 0‰³,5 de sérum physiologique plus 0‰³,1 d'encre de Chine, au total : 0‰³,6. 20 minutes après, aspiration du contenu de chacun des deux segments. Un volume liquide de 5‰³,5 est aspiré de 1°, où se trouvent quelques grains d'encre, 4‰³,5 de liquide sont retirés de 2°, où se trouvent beaucoup de grains d'encre réunis en flocons. La couleur de la solution 1° (côté de l'adrénaline) est beaucoup plus foncée que celle de la solution 2° (côté du sérum). On peut dire que sous l'influence de l'adrénaline ni le liquide ni les grains d'encre de Chine plus volumineux ne sont absorbés. Sans l'adrénaline, une partie de l'encre de Chine s'absorbe, mais la plus grande partie n'est que concentrée et forme un dépôt.

Expérience 90. — 1^{er} décembre. Chien. 10 kilos. Chloroforme. Après laparotomie, on isole (voir technique de l'expérience 81) deux segments de l'iléon, chacun de 15 centimètres de long. Injection dans le segment 1° de 1‰³,0 d'adrénaline à 1 p. 1.000, plus 1‰³,0 de sérum physiologique ; dans le segment 2°, injection de 2‰³,0 de sérum physiologique. Puis, après 5 minutes et de 5 minutes en 5 minutes, on aspire dans une seringue graduée et on réinjecte la solution dans chaque segment.

Minutes après l'injection	Quantités non absorbées		Quantités absorbées, p cent	
	Segment 1° (côté adrénaline) en cm3	Segment 2° (côté sérum) en cm3	Segment 1° (côté adrénaline)	Segment 2° (côté sérum)
0	2,0	2,0	0,0	0,0
10	2,0	0,7	0,0	65,0
15	2,0	0,2	0,0	90,0
20	1,8	0,7	10,0	115,0
30	1,6	0,3	20,0	135,0

Injection de $1\frac{1}{m},0$ de sérum physiologique dans le segment 2 pour remplacer la première dose de sérum qui était absorbée déjà presque complètement.

On a ensuite injecté dans la veine saphène la quantité de liquide restant dans le segment 1 : Ebauche immédiate d'hypertension artérielle, puis chute à pic de cette pression et mort de l'animal. Le thorax ouvert, on voit que le cœur est arrêté en fibrillation. (Voir syncope adrénalino-chloroformique, expérience 3.)

Cette expérience montre que l'adrénaline n'est pas rendue inactive par un séjour même prolongé dans l'intestin. Malgré les conditions favorables (le segment témoin a absorbé très rapidement), l'adrénaline s'oppose à l'absorption.

Expérience 91. — 21 novembre. Chien. 23 kilos. Chloroforme. Laparotomie. Deux segments de l'*appendice* chacun de 2 centimètres de long sont isolés par la même technique que pour l'intestin, sans léser la circulation. Dans le segment 1°, injection de $0\frac{3}{m},5$ d'adrénaline à 1 p. 1.000, plus $0\frac{3}{m},5$ de sérum physiologique. Après 25 minutes, la circulation est supprimée complètement par des ligatures.

Le segment 1° (côté de l'adrénaline) contient $0\frac{3}{m},975$

Le segment 2° (côté du sérum) contient..... $0\frac{3}{m},4$

Absorption dans le segment 1°..... 2,5 %

Absorption dans le segment 2°..... 60,0 %

L'adrénaline empêche l'absorption au niveau de la muqueuse appendiculaire.

Expérience 92. — 1^{er} décembre. Chien. 10 kilos. Chloroforme. Après laparotomie, deux segments de l'*appendice* longs chacun de 15 centimètres sont isolés par la même technique. Dans le segment 1°, injection de $0\frac{3}{m},35$ d'adrénaline à 1 p. 1.000, plus $0\frac{3}{m},35$ de sérum physiologique. Dans le segment 2°, injection de $0\frac{3}{m},7$ de sérum. Aspiration du contenu des segments après 25 minutes. ✓

Le segment 1° (côté de l'adrénaline) contient	0% ^m ,675
Le segment 2° (côté du sérum) contient.....	0% ^m ,36
Absorption dans le segment 1°.....	3,6 %
Absorption dans le segment 2°.....	49,0 %

L'appendice a donc un pouvoir d'absorption très grand, probablement parce que sa circulation est particulièrement riche. Par exemple : dans nos expériences, 20 % du liquide injecté sont absorbés en 30 minutes dans un segment intestinal de 15 centimètres, tandis que dans un segment appendiculaire 7 fois plus court et de calibre étroit, 60 %, sont absorbés en un temps moins long. On peut donc affirmer avec certitude que l'absorption par la muqueuse appendiculaire, par centimètre carré, est au moins 20 fois plus rapide que par l'intestin grêle (jéjunum). Ces faits ont un intérêt pratique et montrent au point de vue chirurgical pourquoi on peut avoir une toxémie très grave en cas d'appendicite bien que cet organe soit très petit. J'ai l'intention de poursuivre mes recherches au sujet de ce point intéressant.

On peut conclure que l'adrénaline s'oppose presque complètement à l'absorption par l'appendice. La moyenne des quantités de liquide absorbé avec l'adrénaline est 3 %, ce qui est insignifiant, comparé à ce qui est absorbé par le segment témoin. Selon nous, ces expériences et toutes celles qui se rapportent à l'intestin, mettent en évidence un fait original et important. Comme les expériences sur la peau, elles ont un intérêt pratique, montrant le rôle prépondérant, sinon exclusif, des capillaires sanguins superficiels à l'exclusion des lymphatiques ; au point de vue de l'absorption intestinale, les lymphatiques dépourvus de muscles échappent à l'action vaso-constrictive de l'adrénaline.

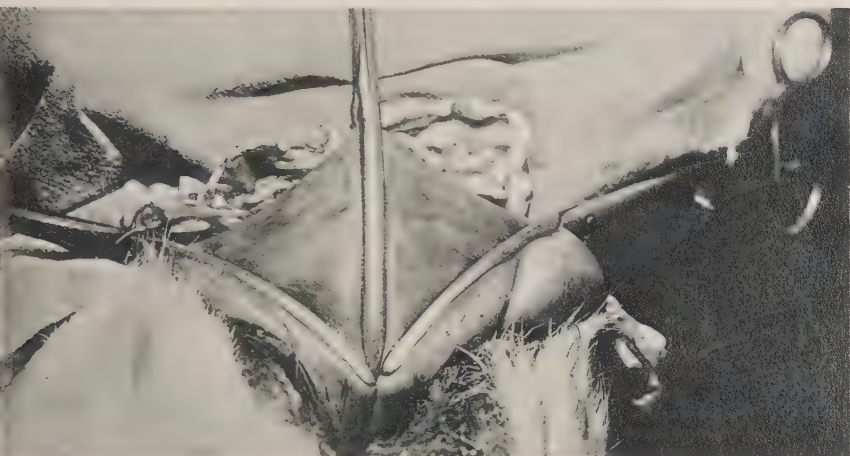
Expérience 93. — 12 décembre. Chien. 24 kilos. Chloroforme. Lavage du *rectum* par injections répétées d'eau chaude et de sérum physiologique pour évacuer les matières fécales. Puis injection de 65%^m,0 d'adrénaline à 1 p. 4.000. Le cœur et la respiration restent normaux. Aucun symptôme. Il est bien connu que le rectum peut absorber très rapidement

de sérum, les solutions diverses, etc. Cette expérience prouve que l'adrénaline s'oppose à sa propre absorption. La dose injectée était énorme, il n'y eut cependant aucun symptôme, ce qui démontre d'une façon concluante que l'action de l'adrénaline peut empêcher l'absorption rectale chez le chien sous narcose chloroformique sans amener la mort. Une grande surface de muqueuse fut soumise aux effets d'une dose de $0\%_{m^3},7$ d'adrénaline par kilogramme d'animal, sans déterminer aucun symptôme général. Cette dose, selon les données expérimentales de Stillmunkès, est 70 fois plus forte que la dose suffisante pour provoquer la mort par syncope adrénalino-chloroformique.

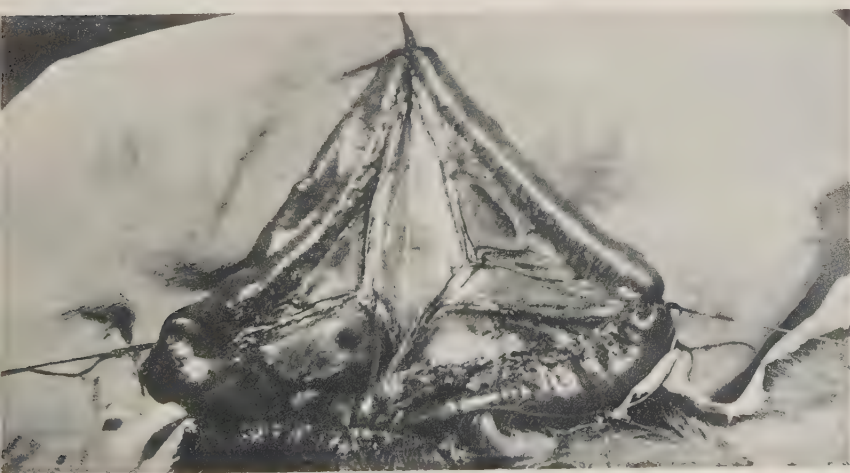
Expérience 94. — 9 janvier. Même chien que celui qui a été utilisé dans l'expérience 81. Isolement de deux autres segments de l'iléon. Injection dans le segment (1) de $3\%_{m^3},0$ d'eau salée à 2,6 p. 100. Le liquide non absorbé et aspiré 15 minutes après égale $6\%_{m^3},0$. Injection dans le segment (2) de $1\%_{m^3},5$ d'adrénaline à 1 p. 1.000, plus $1\%_{m^3},5$ d'eau salée à 5 p. 100. Le liquide non absorbé et aspiré 15 minutes après est évalué à $3\%_{m^3},5$. (V. aussi expérience 85.) Injection dans une veine mésentérique d'un mélange de $0\%_{m^3},5$ d'adrénaline à 1 p. 1.000, plus $1\%_{m^3},5$ d'eau salée à 5 p. 100. Les battements des artères mésentériques s'arrêtent pendant 30 secondes, mais ils reprennent après 2 minutes.



Absorption par la muqueuse linguale chez le chien.
Dispositif employé pour cette recherche.



Absorption comparée par deux segments de l'estomac chez le chien.



Absorption comparée par deux segments de l'intestin grêle chez le chien.

CHAPITRE V

ROLE PROTECTEUR DE L'ADRÉNALINE

Absorption par les séreuses et les enveloppes de la moelle

J'ai utilisé principalement le chien, et, en ce qui concerne les enveloppes de la moelle, le cobaye.

J'ai injecté dans les plèvres, le péricarde et le péritoine chez le chien des solutions d'adrénaline. Même à haute dose, l'injection d'adrénaline dans ces conditions ne détermine pas une élévation de pression ou détermine une élévation très faible. La pénétration du poison est insignifiante ou nulle.

Même observation concernant la solution saline physiologique, à condition qu'elle contienne de l'adrénaline ; le volume du liquide ne change pas. Si la solution de chlorure de sodium est hypertonique (2 à 5 %), il n'y a pas exsudation ; le volume reste inchangé.

J'ai injecté sous la dure-mère rachidienne chez le chien et chez le cobaye du sulfate de strychnine. Mes expériences ont toujours été comparatives. Un animal témoin recevait uniquement de la strychnine ; un autre animal recevait de l'adrénaline, puis de la strychnine. L'adrénaline empêche l'apparition des contractures.

Expérience 95. — 17 novembre. Cobaye. Témoin. 950 gr. Les *méninges* sont largement découvertes par une incision dorsale médiane et la résection des vertèbres dorsales inférieures et lombaires supérieures. On injecte sous la dure-mère, dans la direction du crâne et dans celle du sacrum, 0‰³,05 de sérum physiologique. 10 minutes après 0‰³,025 de sérum sont injectés au-dessous et au-dessus, puis on pratique une injection de 0‰³,05 d'une solution de *sulfate de strychnine* à 1 p. 10.000. Enfin, on injecte 0‰³,05 de sérum 5 minutes après l'injection de strychnine, torticolis, raideur des extrémités antérieures (les nerfs des membres postérieurs avaient été coupés au début de l'expérience) ; convulsions généralisées pendant 20 minutes.

Expérience 96. — 15 novembre. Cobaye. 1.025 gr. *Méninges* largement découvertes par incision dorsale médiane et résection des vertèbres dorsales inférieures et lombaires supérieures. On injecte sous la dure-mère, sous l'arachnoïde, 0‰³,05 d'*adrénaline* à 1 p. 6.000, dirigeant l'injection vers les deux extrémités du canal rachidien, 8 minutes plus tard, injection de 0‰³,025 de la même solution d'adrénaline, suivie 10 minutes après d'une injection au-dessous et au-dessus de 0‰³,05 d'une solution de sulfate de strychnine à 1 p. 10.000. Après un délai de 5 minutes, on injecte dans les deux sens 0‰³,05 d'adrénaline, et une dernière fois, 15 minutes plus tard, 0‰³,05 d'adrénaline. Pas de convulsions ni de raideur.

Expérience 97. — 5 novembre. Chien, 7 kilos. Par une incision dorso-lombaire, les vertèbres sont découvertes. On les enlève de manière à découvrir les *méninges* au niveau des 2^e-4^e nerfs lombaires. Ponction de la dure-mère avec une aiguille très fine. Injection de 1 $\frac{0}{m}$ ³,0 de sérum physiologique. Injection 10 minutes plus tard de 0 $\frac{0}{m}$ ³,225 d'une solution de *sulfate de strychnine* à 1 p. 100, puis 5 minutes après de 1 $\frac{0}{m}$ ³,0 de sérum physiologique. Une minute après l'injection de strychnine, convulsions et petits mouvements au niveau des bords de l'incision. Quatre minutes plus tard, convulsions généralisées. 2 minutes après, opisthotonos très accentué. On endort l'animal au chloroforme pendant 10 minutes et les convulsions cessent. 15 minutes après, le chloroforme supprimé, les convulsions recommencent ; le chien est extrêmement raide 8 minutes après, les convulsions continuent, la respiration est irrégulière ; animal *in extremis*. 7 minutes plus tard, comme il paraît souffrir beaucoup, on le tue par le chloroforme.

Expérience 98. — 30 octobre. Chien, 15 k, 500 gr. Par une incision dorso-lombaire, les os vertébraux sont découverts et enlevés de façon à découvrir les *méninges* au niveau des 2^e-4^e nerfs lombaires. Ponction de la dure-mère avec une aiguille très fine. Injection de 1 $\frac{0}{m}$ ³,0 d'*adrénaline* à 1 p. 4.000, suivie 10 minutes plus tard d'une seconde injection de 5 $\frac{0}{m}$ ³,4 de la même solution. Puis application locale d'*adrénaline* à 1 p. 4.000 sur les muscles des parois de la blessure. 10 minutes après la deuxième injection d'*adrénaline*, injection de 0 $\frac{0}{m}$ ³,5 d'une solution de *sulfate de strychnine* à 1 p. 100. Bien que le chloroforme soit enlevé, l'animal n'a que de la raideur des muscles de l'abdomen et du dos intermittente et seulement à l'occasion des excitations. Il redevient normal après 30 minutes. La détermination de la dose de sulfate de strychnine convenable pour produire des convulsions générales non mortelles est très difficile dans le cas de la moelle rachidienne. Ce dosage a exigé, pour établir les expériences ci-dessus, le sacrifice de nombreux animaux. On peut en conclure que l'*adrénaline* (si la dose est

convenable) peut empêcher l'absorption des alcaloïdes injectés dans les espaces arachnoïdiens et éviter l'apparition des symptômes tels que les convulsions générales.

Expérience 99. — 26 novembre. Chien. 23 kilos. Anesthésie chloroformique. Prise de pression carotidienne au manomètre enregistreur de mercure. Injection dans la plèvre de $10\text{‰}^3,0$ d'adrénaline à 1 p. 5.000. Aucune action vaso-constrictive. On injecte ensuite dans la saphène $0\text{‰}^3,75$ d'ergotine de Tanret et on voit une élévation de pression minime et graduelle s'accomplir en 20 minutes. Finalement, on injecte dans la saphène $0\text{‰}^3,3$ d'adrénaline à 1 p. 1.000 (chien bien anesthésié). Ebauche d'élévation de pression. Chute à pic de la pression et mort 2 minutes plus tard. (Voir tracé.)

Expérience 100. — 22 novembre. Chien. 13 kilos. Anesthésie chloroformique. Prise de pression carotidienne au manomètre enregistreur à mercure. Injection dans la plèvre de $10\text{‰}^3,0$ d'adrénaline à 1 p. 5.000. Vaso-constriction insignifiante, élévation très minime et graduelle de pression pendant 20 minutes. (Voir tracé.) Après 30 minutes, on retire tout le liquide qui reste dans la plèvre, soit $13\text{‰}^3,0$. (Normalement, on trouve chez le chien un peu de liquide dans la plèvre. Dans l'autre plèvre de cet animal, par exemple, on peut en aspirer $5\text{‰}^3,0$.) Le liquide qui reste est donc en réalité $13\text{‰}^3,0$, moins $5\text{‰}^3,0$ ou $8\text{‰}^3,0$. L'absorption pendant 30 minutes peut être évaluée à $2\text{‰}^3,0$ ou 20 % et ceci pour une très grande surface.

Expérience 101. 29 novembre. Chien. 12 kilos. Anesthésie chloroformique. Respiration artificielle. Incision du thorax. Cœur normal. Injection dans le péricarde de $5\text{‰}^3,0$ d'adrénaline à 1 p. 4.000. Le chien est tué 20 minutes après au chloroforme. On aspire $4\text{‰}^3,5$ de liquide dans le péricarde. (Normalement, on ne peut aspirer que très peu de liquide dans le péricarde.) L'absorption peut donc être évaluée à $0\text{‰}^3,5$ ou $1\text{‰}^3,0$, soit à peu près 15 %.

Expérience 102. — 22 novembre. Chien. 1313 kilos. Anesthésie chloroformique. Prise de pression carotidienne au manomètre enregistreur à mercure. Par une petite incision du *péritoine*, on injecte $10\frac{9}{m},0$ d'*adrénaline* à 1 p. 5.000. L'abdomen subit un léger massage pour assurer la diffusion de l'adrénaline sur la surface péritonéale. Pas d'élévation de pression. Seconde injection, 15 minutes plus tard, de la même quantité d'adrénaline. Pas d'élévation de pression, mais grandes oscillations vaso-motrices. Finalement, on fait une troisième injection dans la saphène de $0\frac{9}{m},1$ d'adrénaline à 1 p. 1.000. (Le chien n'était plus sous l'influence du chloroforme.) Elévation immédiate de pression. On retire $19\frac{9}{m},0$ de liquide injecté dans le péritoine.

CHAPITRE VI

RÔLE PROTECTEUR DE L'ADRÉNALINE

Son emploi dans les brûlures Préservation des accidents d'intoxication Guérison rapide

I. OBSERVATIONS CLINIQUES. — En juin 1923, j'ai observé en clinique l'action favorable des applications locales d'adrénaline sur les brûlures. Même en cas de brûlures graves, l'adrénaline empêche la fièvre de se produire. Il n'y a pas d'intoxication par résorption. J'ai constaté en chirurgie que des brûlures graves guérissent par première intention, sans infection, uniquement sous l'influence de l'adrénaline, sans addition d'un traitement antiseptique autre. Je prouverai plus loin que l'adrénaline exerce une action bactéricide et antiseptique. L'adrénaline agit donc favorablement sur les plaies par brûlures non seulement par ses propriétés vaso- constrictives, mais aussi grâce à son pouvoir antiseptique.

Ces observations ont été faites par moi en Amérique et constituent le point de départ de mes recherches concernant l'action protectrice de l'adrénaline et des agents vaso-moteurs en général dans les intoxications et les infections chez l'homme et chez les animaux.

Les applications d'adrénaline sur les brûlures et les plaies en général, même en solution à 1/4.000, même répétées fréquemment, sont absolument inoffensives. Cependant, il importe de ne pas les cesser brusquement ou de les continuer en employant des solutions graduellement diluées. Faute de cette précaution, on s'expose en cas d'arrêt brusque à des phénomènes congestifs locaux.

II. MODIFICATIONS VASO-MOTRICES PROVOQUÉES PAR LES BRÛLURES ET LE TRAITEMENT LOCAL PAR L'ADRÉNALINE.

— J'ai suivi chez l'homme et sur moi-même, dans des cas de brûlures, l'action de l'adrénaline. Dans certains cas, j'ai injecté une solution d'adrénaline dans les phlyctènes.

Au moyen d'un microscope binoculaire, on peut suivre les changements dans la vascularisation provoquées par la brûlure et par l'adrénaline. Une brûlure détermine une vaso-dilatation au point brûlé et à une certaine distance. L'injection d'adrénaline détermine une vaso-constriction qui s'étend progressivement, dure au moins une demi-heure, et peut être prolongée par une nouvelle injection.

Expérience 103. — 28 novembre 1923. Homme. A l'aide du microscope binoculaire, sous la lumière électrique, on observe la circulation superficielle de la région dorsale de la main à travers une goutte d'huile de paraffine ; 7 terminaisons capillaires (points de passage aux veines et artérioles) sont seules visibles et les veinules sous-papillaires se voient comme des lignes à peine distinctes, conformément au diagramme ci-joint. (V. p. 137.) Après 3 minutes d'observation, on cautérise à l'aide d'une aiguille chauffée au rouge. 3 minutes plus tard (voir 2), on constate une réaction très accusée, on peut compter 24 terminaisons capillaires (points de passage aux veines et artérioles) dilatées au lieu de 7 ; le plexus veineux sous-papillaire est également dilaté. Cette réaction s'accroît progressivement et une phlyctène se forme en X-X. On peut sans doute conclure de cette expérience qu'il y a là plus qu'une réaction congestive banale d'origine mécanique, car cette rougeur persiste plus de 2 heures. De plus, après 3 secondes de cautérisation des capillaires trop éloignés pour être traumatisés prennent part à la vaso-dilatation. Ne peut-on admettre l'hypothèse d'une substance vaso-dilatatrice formée au niveau des tissus brûlés ?

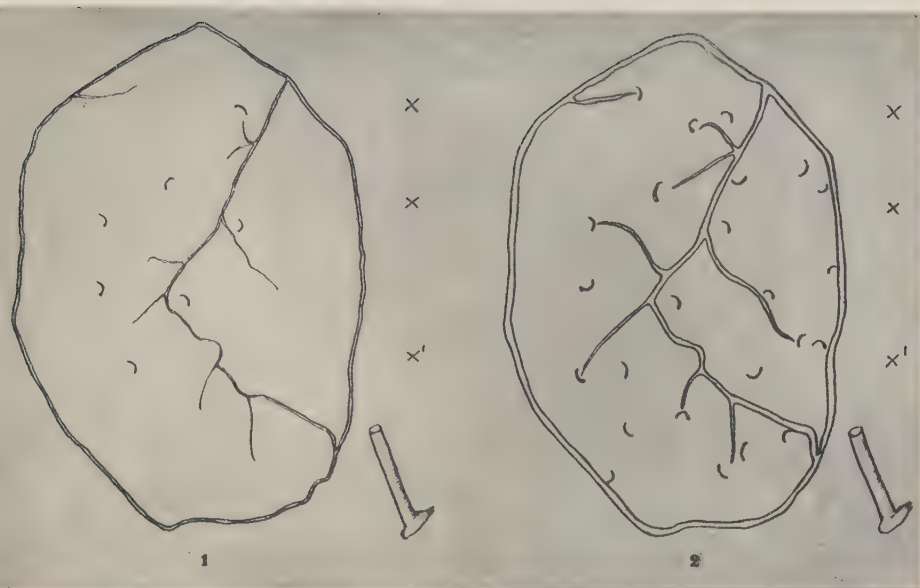
Expérience 104. — 15 juin 1923. Homme. Brûlure accidentelle superficielle de la face intérieure du poignet droit. Dimensions exactement les mêmes que celles du diagramme ci-joint (voir p. 138). Hyperhémie extrême et plusieurs phlyctènes en A-A. On aspire doucement le contenu liquide d'une de ces phlyctènes à l'aide d'une seringue, et on le remplace par une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000. Une minute après, la région pâlit progressivement (voir diagramme 2). 4 minutes plus tard (voir 3). 10 minutes plus tard (4). Puis, au bout de 3 minutes, la vaso-constriction cède peu à peu (5). On la reproduit après 12 minutes par une nouvelle application d'adrénaline (6) et de même 20 minutes plus tard. En regardant au microscope la peau située en dedans du cercle, on aperçoit très distinctement l'opposition de la constriction et de la vaso-dilatation dans un même cercle représenté par le champ du microscope (figures 6 et 7). Ainsi

donc une seule application d'adrénaline à 1 p. 1.000 est assez active pour assurer pendant 30 minutes la vaso-constriction des capillaires congestionnés par la substance vaso-dilatatrice dont nous admettons l'existence et qui se formerait au niveau des tissus brûlés. Cette vaso-constriction peut être entretenue par de nouvelles applications.

Expérience 105. — 26 juin 1923. Enfant de 4 ans. Brûlure par eau chaude, le 25 juin, sur une grande surface de la région dorsale. L'épithélium est presque complètement enlevé et déchiré par de larges phlyctènes ; la plaie est rouge, chaude, œdémateuse et douloureuse au toucher. Avec un petit tampon de coton imprégné d'adrénaline à 1 p. 4.000, on trace la lettre « N », sur la surface des capillaires congestionnés. Après une minute, la lettre fait son apparition, blanche sur fond rouge. On constate à la loupe que cette pâleur est due à la vaso-constriction des vaisseaux superficiels.

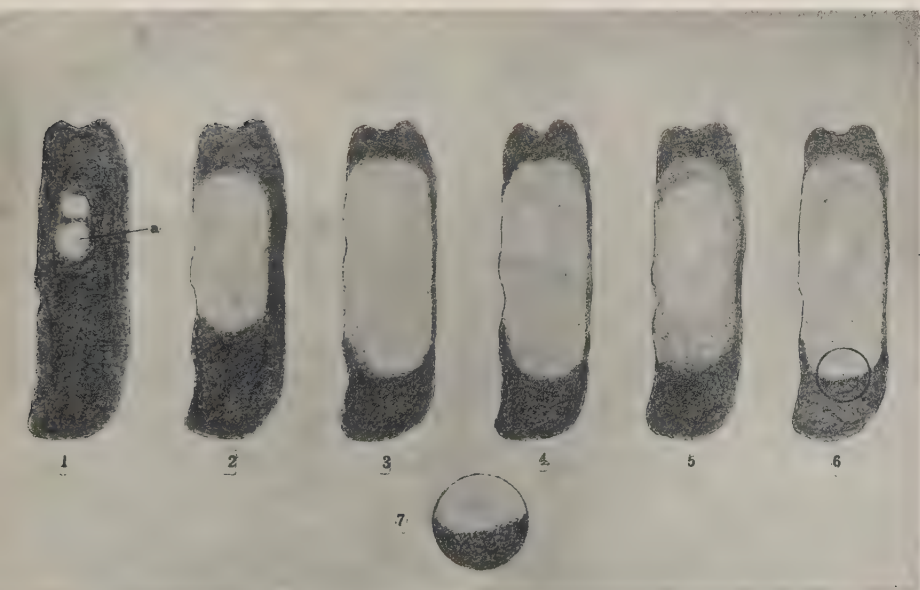
Cette expérience et les deux précédentes démontrent que l'adrénaline peut agir sur une circulation superficielle congestionnée à la suite d'un traumatisme.

III. EXPÉRIENCES CHEZ LES ANIMAUX. — J'ai provoqué des brûlures chez le cobaye. Mes expériences ont été comparatives. Une brûlure très étendue a été faite sur le dos de deux cobayes. Chez un animal, la partie brûlée a reçu ensuite des applications répétées d'adrénaline en solution à 1 p. 4.000 pendant deux jours. L'animal a guéri parfaitement. La guérison a été complète au bout de quinze jours. L'animal témoin qui n'avait pas reçu d'adrénaline est mort après 72 heures. A l'autopsie, j'ai trouvé les lésions typiques bien connues consécutives aux brûlures, hypérémie et infiltration des ganglions lymphatiques, des poumons, de l'intestin grêle.



Brûlures expérimentales chez l'homme.

1. Surface cutanée avant la brûlure.
2. La même surface congestionnée par une brûlure pratiquée à une petite distance, en X-X'.



Brûlures expérimentales chez l'homme. Rétrogradation de la congestion sous l'influence de l'adrénaline.

CHAPITRE VII

ROLE PROTECTEUR DE L'ADRÉNALINE

Action bactéricide et antiseptique

J'ai montré le premier que l'adrénaline possède une action bactéricide et antiseptique. L'adrénaline *in vitro* s'oppose au développement de microbes tels que les bacilles typhiques, coli, pyocyaniques, les staphylocoques, les streptocoques en général, les streptocoques hémolytiques. L'adrénaline en solution forte non seulement s'oppose au développement des microbes, mais les tue.

Ces faits expliquent en partie les bons effets de l'adrénaline dans les cas de brûlures. Je me propose d'étendre ces résultats aux diverses infections microbiennes chez l'homme.

Mes premières expériences sur les microbes *in vitro* ont été réalisées aux Etats-Unis en septembre 1923,

avec M. le Professeur Wherry, au laboratoire de bactériologie de l'Université de Cincinnati, et avec mon assistant, M. Mikesell. Sur ma demande, le Professeur Wherry continue en ce moment même les recherches que j'ai commencées. J'ai publié en Amérique des faits concernant l'action de l'adrénaline *in vivo* chez l'homme contre les infections (1) et (2). A Lyon, j'ai déjà réalisé quelques essais avec le charbon chez les animaux au laboratoire de M. le Professeur Arloing.

J'ai mis en évidence le pouvoir bactéricide et antiseptique de l'adrénaline au moyen des méthodes suivantes :

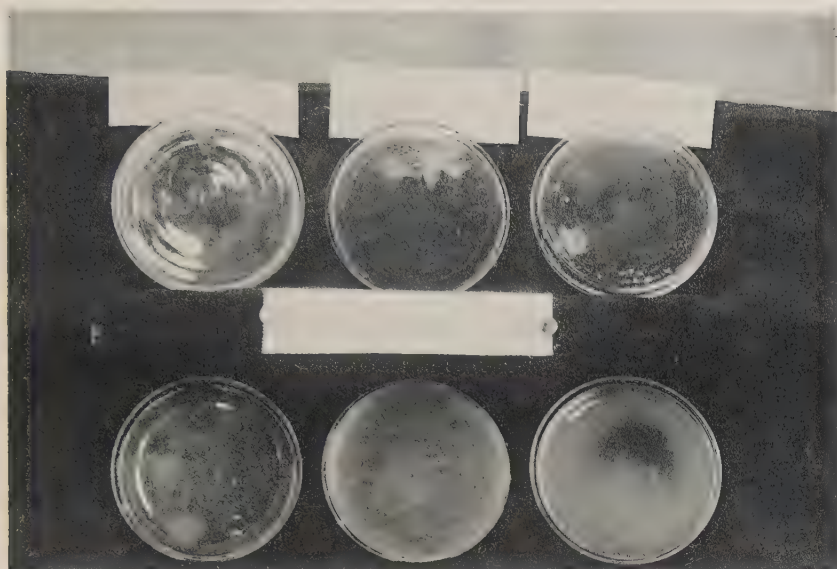
1° J'ai examiné directement l'influence comparée de l'adrénaline et d'autres agents sur la motilité des micro-organismes sur une lame porte-objet excavée (chambre humide).

2° J'ai utilisé aussi la méthode des cultures et réensemencements sur plaques et dans des tubes de verre et étudié l'évolution et la virulence des micro-organismes dans des conditions différentes, après des temps variables et sous l'influence de l'addition d'adrénaline.

3° J'ai aussi étudié chez l'homme et les animaux les plaies infectées et recherché l'influence de l'adrénaline, comparée à celle d'autres agents, sur l'évolution de ces plaies, le nombre et la virulence des microbes qui les infectent.

(1) Journal American Medical Association, etc...

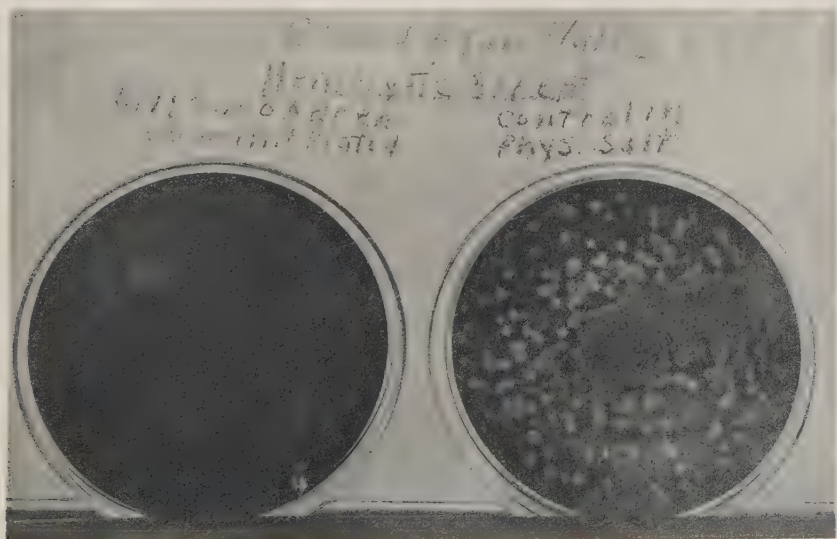
(2) Publications of the Scientific Society (Daniel Drabe), etc...



Action de l'adrénaline sur des cultures des bacilles coli,
pyocyanique et staphylocoque.

Ligne supérieure : de gauche à droite, cultures de coli, pyocyanique, staphylocoque ;
cultures additionnées d'adrénaline.

Ligne inférieure : cultures témoins sans adrénaline, additionnées de sérum physiologique.



Action de l'adrénaline sur une culture de streptocoque hémolytique.

Culture sur agar et sang. A gauche additionnées d'adrénaline ; à droite sans adrénaline.

Work of the Department of Bacteriology, University of Cincinnati.

With the Assistance of Mr. Mikesell.

4. Dans toutes mes expériences, je me suis attaché à réaliser des conditions aussi égales que possible, notamment en ce qui concerne la concentration en ions hydrogène.

J'ai éliminé par des expériences comparatives l'action propre du chlorétone, qui existe dans les solutions d'adrénaline.

CHAPITRE VIII

Influence des agents vaso-constricteurs autres que l'adrénaline et des vaso-dilatateurs

A

Hypophysine (Pituitrine)

L'hypophysine est un agent médiocre au point de vue qui nous occupe. Elle ne s'oppose pas au même degré et aussi rapidement que l'adrénaline à la pénétration des poisons. De plus, la répétition des effets ne se produit pas. Une seconde application est sans effet vaso-moteur. Enfin, l'hypophysine est elle-même absorbée et provoque la contraction de l'utérus et de l'intestin, ainsi que l'augmentation de la diurèse.

J'ai montré que l'hypophysine (pituitrine) a des effets inverses sur l'absorption des poisons suivant le moment auquel elle est employée. Si l'application de l'hypophysine sur la peau érodée précède

de très peu l'application du poison, l'absorption de ce poison est facilitée. Si l'application de l'hypophysine est prolongée un temps très long avant l'application du poison, l'absorption de ce dernier est empêchée. L'explication de ces effets inverses est la suivante. L'hypophysine exerce sur les vaisseaux deux effets successifs contraires. Dans une première phase, il y a vaso-dilatation, dans une seconde phase, vaso-contraction. D'ailleurs, Cushny a constaté au début de l'action de l'hypophysine une baisse de la pression artérielle. Peut-être faut-il rapporter l'effet initial à une impureté. Quoi qu'il en soit, j'apporte quatre expériences qui démontrent les effets contraires de l'hypophysine sur l'absorption par la peau érodée, suivant les conditions expérimentales. J'ajoute que contrairement à ce qui se passe pour l'adrénaline, l'hypophysine épuise ses effets après une première application, fait déjà observé par Cushny à propos de la pression.

Expérience 106. — Lapin. Témoin. 3.060 gr. Anesthésie par l'éther. Erosion superficielle par grattage de l'oreille droite sur une surface de 1 cm^2 . Application de sérum physiologique sur la surface érodée pendant 3 minutes, suivie d'une application de sulfate de strychnine pendant 3 minutes. Lavage. Pas de convulsions.

Expérience 107. — Lapin. 3.300 gr. Anesthésie par l'éther. Erosion superficielle par grattage de l'oreille droite sur une surface de 1 cm^2 . Application sur cette surface d'une solution de *pituitrine obstétricale* pendant 3 minutes, suivie d'une application d'une solution saturée de sulfate de strychnine

pendant 3 minutes. Lavage. Convulsions 4 minutes 20 secondes plus tard et mort 12 minutes après l'application de la strychnine.

• *Expérience 108.* — Lapin. Témoin. 1,590 gr. Anesthésie par l'éther. Sur une surface de $1\%_{m^{30}}$ de l'oreille gauche, érodée superficiellement par grattage, on applique du sérum physiologique pendant 3 minutes, puis une solution saturée de sulfate de strychnine pendant 2 minutes. Lavage. Pas de convulsions. Animal normal.

Expérience 109. — Lapin. 1,550 gr. Sur une surface de $1\%_{m^{30}}$ de l'oreille gauche, érodée superficiellement par grattage, on applique une solution de *pituitrine obstétricale* pendant 3 minutes, puis une solution saturée de sulfate de strychnine pendant 2 minutes. Lavage pendant 3 minutes. Convulsions et mort immédiates.

Expérience 110. — Lapin. Témoin. 1,720 gr. Anesthésie par l'éther. Erosion superficielle par grattage sur une surface de $1\%_{m^{30}}$ de l'oreille. Application de sérum physiologique sur la surface érodée pendant 15 minutes, suivie d'une application d'une solution saturée de sulfate de strychnine pendant 3 minutes. Lavage. Pas de symptômes. Une deuxième application de la strychnine pendant 3 minutes. 7 minutes plus tard, convulsions et mort.

Expérience 111. — Lapin. 1,500 gr. Anesthésie par l'éther. Erosion par grattage sur une surface de l'oreille de $1\%_{m^{30}}$. Application sur cette surface d'une solution de *pituitrine obstétricale* pendant 15 minutes, suivie d'une application d'une solution saturée de sulfate de strychnine pendant trois minutes. Lavage pendant 5 minutes. Pas de symptômes. Une deuxième application de la strychnine pendant 3 minutes. Pas de symptômes.

Expérience 112. — Lapin. Témoin. 1.600 gr. Anesthésie par l'éther. Erosion superficielle par grattage de l'oreille sur une surface de $1\frac{1}{m}^2$. Application de sérum physiologique pendant 1 heure 20 minutes, suivie de deux applications de suite pendant 2 minutes d'une solution saturée de sulfate de strychnine. Chacune est suivie d'un lavage au sérum, la seconde pendant 2 minutes. Convulsions 2 minutes après la dernière application du sérum.

Expérience 113. — Lapin. 1.480 gr. Anesthésie par l'éther. Erosion par grattage de l'oreille sur une surface de $1\frac{1}{m}^2$. Application d'une solution de *pituirine obstétricale* pendant 1 heure 20 minutes, suivie de deux applications de suite pendant 2 minutes d'une solution saturée de sulfate de strychnine, avec une application intermédiaire de *pituirine* pendant 2 minutes. Pas de symptômes.

B

Ergot. Substances dérivées de l'ergot

L'ergot est une substance complexe. Toutes les préparations d'ergot n'ont pas la même composition. L'ergot comprend une substance vaso-dilatatrice, l'histamine ; une substance vaso-constrictive, la tyramine. On retire aussi de l'ergot l'ergotinine, qui passe pour avoir des propriétés vaso-constrictives. D'autres substances entrent encore dans la composition de l'ergot. Toutes ces substances peuvent être inégalement représentées dans les préparations du commerce.

J'ai utilisé l'*ergot*, mais cette substance expose à la gangrène.

L'*ergotinine*, préparée par Tanret, ne possède pas, au moins aux doses auxquelles je l'ai employée (consulter les expériences, chapitres III et IV), de propriétés vaso-motrices, ni en injection intra-veineuse, ni en application locale (exp. 66).

La *tyramine* est nettement vaso-constrictive, mais moins active que l'adrénaline.

L'*histamine* a des propriétés vaso-dilatatrices extrêmement accusées, même à doses infimes. En application locale, l'histamine favorise l'absorption des poisons et par conséquence provoque l'intoxication rapide et expose à la mort à bref délai.

Le *nitrite d'amyle* a une double action. En inhalation, chez l'homme, il provoque parallèlement une rougeur extrêmement accusée de la face et l'anémie des poumons. Ce fait de balancement circulatoire a été utilisé en clinique avec succès pour arrêter les hémoptysies. M. Petitjean a bien mis en évidence l'anémie pulmonaire chez le chien par le procédé suivant: il enlève, après ligature des pédicules, des lobes pulmonaires bien isolés à des moments différents. Les lobes sont fixés et examinés par les méthodes histologiques ordinaires. Il est très probable qu'il s'agit d'un phénomène nerveux de vaso-constriction pulmonaire, quoique le fait soit contesté. Seul, d'ailleurs, le mécanisme de l'anémie est discuté.

J'ai utilisé le nitrite d'amyle en application locale sur la peau érodée chez le lapin. Ce médicament provoque une congestion très apparente du derme et l'absorption rapide des poisons déposés. Avec la strychnine

nine, l'apparition des convulsions est instantanée. Chez l'animal témoin l'apparition des convulsions est très sensiblement retardée.

Expérience 114. — 22 décembre. Cobaye. Témoin. 350 gr. Érosion épithéliale de la cuisse postérieure gauche sur une surface de $1\frac{1}{2}\%$. Application de sérum physiologique pendant 2 minutes. Lavage. Application pendant 4 minutes d'une solution saturée de sulfate de strychnine suivie de lavage. Nouvelle application de sérum pendant 2 minutes et de strychnine pendant 3 minutes. On termine par un lavage. Aucun symptôme.

Expérience 115. — 22 décembre. Cobaye. 380 gr. Erosion épithéliale de la cuisse postérieure gauche sur une surface de $1\frac{1}{2}\%$. Application d'une solution d'histamine à 10 % pendant 2 minutes, suivie d'un lavage au sérum physiologique. Application d'une solution saturée de sulfate de strychnine pendant 4 minutes et lavage au sérum. Ensuite, de nouveau, application d'histamine pendant 2 minutes et de sulfate de strychnine pendant 3 minutes, chacune suivie d'un lavage. L'animal est déjà très malade 5 minutes après la première application de strychnine. Pas de convulsions en raison des doses massives, mais d'emblée passage à la seconde phase de l'intoxication. Paralyse des membres 15 minutes après. Mort par paralysie respiratoire 5 minutes plus tard. On conclut que l'histamine produit une vaso-dilatation considérable favorisant l'absorption rapide de la strychnine, l'intoxication et la mort, alors que la même dose de poison, chez l'animal témoin, n'est pas suffisamment absorbée pour déterminer des accidents d'intoxication.

Expérience 116. — 9 janvier. Chien. 8 kilos. Laparotomie et isolement de deux segments de l'iléon longs de 10 centimètres chacun. La technique est la même que dans l'expérience. Injection dans le segment (1) de $2\frac{1}{2}\%$ d'histamine



Action favorisante, par vaso-dilatation, de l'histamine
dans l'intoxication par la strychnine.

L'animal qui est à gauche a reçu de la strychnine sur la peau érodée d'une cuisse, à dose faible. L'animal qui est à droite a reçu une dose identique dans les mêmes conditions mais l'inoculation a été précédée par l'application locale d'histamine. Ce dernier animal a présenté des paralysies immédiates puis est mort. Le premier cobaye n'a présenté aucun symptôme.

à 1 p. 100. Le liquide non absorbé et aspiré 25 minutes après est évalué à $5\%_{m^3},0$. Injection dans le segment (2) de $2\%_{m^3},0$ de sérum physiologique. Le liquide non absorbé et aspiré 25 minutes après est évalué à $0\%_{m^3},25$.

L'histamine, comme le nitrile d'amyle, est une substance irritante et vaso-dilatatrice.

Expérience 117. — 14 janvier. Cobaye. 350 gr. Erosion superficielle par grattage de la face interne de la cuisse gauche sur une surface de $3\%_{m^3},37$. Application d'une solution de *tyramine* à 1 p. 100 pendant 2 minutes et lavage. Application d'une solution de sulfate de strychnine saturée pendant 4 minutes. Lavage. 5 minutes plus tard, raideur généralisée dans tout le corps pendant 20 minutes. Pas de convulsions. La *tyramine* s'oppose peu à l'absorption dans ces conditions.

Expérience 118. — 23 novembre. Chien. 22 kilos. Chloroforme. Laparotomie. On isole par ligatures deux segments de l'iléon, longs chacun de 12 centimètres. Dans le segment 1° injection de $1\%_{m^3},0$ de *nitrite d'amyle*, plus $1\%_{m^3},0$ de sérum physiologique. Dans le segment 2°, injection de $1\%_{m^3},0$ d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000, plus $1\%_{m^3},0$ de sérum physiologique. Aspiration 25 minutes plus tard.

1° (côté du nitrite d'amyle) contient.....	$8\%_{m^3},0$
2° (côté de l'adrénaline) contient.....	$2\%_{m^3},0$

L'intérêt de cette expérience est de montrer que le *nitrite d'amyle* (éther de la série méthanique) agit comme l'huile de ricin et irrite la muqueuse intestinale. Cette irritation associée à l'action vaso-dilatatrice du *nitrite d'amyle* détermine le passage dans la lumière intestinale d'une grosse quantité de liquide de transsudation. Le segment soumis à l'adrénaline n'a rien absorbé et n'a rien exsudé.

CONCLUSIONS

I. — L'adrénaline protège l'organisme dans les intoxications.

II. — Cette protection peut être mise en évidence expérimentalement par trois ordres d'expériences :
A. B. C. :

A. L'adrénaline préserve le cœur des dangers du chloroforme pendant l'anesthésie. Cette protection est particulièrement évidente dans le phénomène connu sous le nom de « syncope adrénalino-chloroformique ». On sait que l'adrénaline injectée dans la veine pendant la narcose chloroformique provoque la fibrillation du cœur et la mort. Une injection d'adrénaline pratiquée avant l'anesthésie préserve l'organisme des dangers d'une injection pratiquée pendant l'anesthésie.

B. L'adrénaline appliquée sur la peau érodée et les muqueuses s'oppose à l'absorption des poisons quels qu'ils soient (alcaloïdes, venins, toxines), des matières colorantes et des solutions salines. L'action

favorable de l'adrénaline est la conséquence de ses propriétés vaso-constrictives.

L'adrénaline en application locale est inoffensive, au moins dans une large limite. Par suite de son action vaso-constrictive, elle pénètre peu. Elle limite sa propre absorption.

D'autres substances que l'adrénaline peuvent être employées, mais leur valeur est moindre en raison des inconvénients ou des dangers ou des effets complexes de leur emploi (hypophysine).

Les substances vaso-dilatatrices (histamine, nitrite d'amyle) favorisent l'absorption et accélèrent les intoxications.

C. L'adrénaline possède des propriétés bactéricides et antiseptiques.

III. — Mes expériences intéressent le savant et le clinicien. A condition d'être employée en solutions convenablement titrées, l'adrénaline peut être employée utilement dans les brûlures et les infections.

IV. — Mes expériences confirment les conclusions de Magendie concernant les voies d'absorption. Dans les intoxications aiguës, le rôle des veines est de beaucoup prépondérant.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

LES REPTILES TERRESTRES DE L'AMÉRIQUE DU NORD PENDANT L'ÈRE SECONDAIRE PLANT INDICATORS

VU ET APPROUVÉ :

Le Doyen,
E. DEPÉRET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 11 Février 1925,
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
J. CAVALIER

Les Membres du Jury,
COUVREUR, BEAUVERIE,
F. ROMAN, DOYON

TABLE DES TRACÉS, PHOTOGRAPHIES ET TABLEAUX

TRACÉS.

Entre les Pages

Fibrillation du cœur provoquée par une injection d'adrénaline dans les veines pendant la narcose chloroformique chez le chien. Chute brusque de la pression artérielle	32-33
Comparaison des effets sur la pression du sang de l'adrénaline en application massive sur une très grande surface dépourvue d'épiderme en X et injectée (à dose infime) dans la saphène en Y. Seule l'injection provoque l'élévation de la pression.....	32-33

PHOTOGRAPHIES.

Protection exercée par l'adrénaline contre la strychnine	44-45
Protection exercée par l'adrénaline.....	44-45
Protection exercée par l'adrénaline contre le venin de cobra.....	50-51
Protection exercée par l'adrénaline contre la toxine tétanique	50-51
Applications sur un même cobaye en deux endroits symétriques érodés de matière colorante.....	58-59
Absorption par la muqueuse linguale chez le chien...	80-81
Absorption comparée par segments de l'estomac chez le chien.....	80-81
Absorption comparée par deux segments de l'intestin grêle chez le chien	80-81

Brûlures expérimentales chez l'homme.....	90-91
Brûlures expérimentales chez l'homme. Rétrogradation de la congestion sous l'influence de l'adrénaline....	90-91
Action de l'adrénaline sur des cultures des bacilles coli, pyocyanique, staphylocoque.....	92-93
Action de l'adrénaline sur une culture de streptocoque hémolytique.....	92-93
Action favorisante par vaso-dilatation de l'histamine dans l'intoxication par la strychnine.....	100-101

TABLEAUX.

Effet sur l'absorption de la strychnine des agents à des concentrations diverses.....	35
Action de l'adrénaline sur l'absorption du venin de cobra.....	46
Absorption des matières colorantes.....	57

